



Vårdprogram tuberkulos

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	2
Bakgrund och process.....	5
UPPDATERINGAR I DENNA VERSION (VERSIONNR):.....	5
PROGRAMGRUPP 2024–2025.....	6
Förkortningar.....	8
1. Epidemiologi – tuberkulos i Sverige.....	9
2. Allmän bakteriologi.....	11
3. Smittspridning, patogenes och naturalförlopp.....	12
SAMMANFATTNING.....	12
4. Vårdhygieniska rekommendationer.....	17
SAMMANFATTNING.....	17
Smittsamhet.....	17
Vårdhygieniska aspekter vid bronkoskopi.....	18
Vårdrutiner.....	18
Dödsfall och obduktion.....	20
Patienter och personal och som utsatts för smittrisk.....	20
5. Pulmonell och pleural tuberkulos.....	21
SAMMANFATTNING.....	21
PTLD – post-tuberkulös lungsjukdom.....	22
Hemoptys hos patient med tuberkulos.....	24
6. Extrapulmonell tuberkulos.....	26
SAMMANFATTNING.....	26
Lymfkörteltuberkulos.....	26
Skelettuberkulos.....	27
Buktuberkulos.....	27
Urogenital tuberkulos.....	28
Tuberkulös perikardit.....	28
Hudtuberkulos.....	28
Larynxtuberkulos.....	29
Tuberkulös meningit och tuberkulom.....	29
Disseminerad tuberkulos och miliär tuberkulos.....	30
Ögontuberkulos.....	31
7. Diagnostik av tuberkulossjukdom.....	34

SAMMANFATTNING.....	34
Mikrobiologisk diagnostik vid aktiv tuberkulos.....	34
Mikrobiologisk diagnostik av lungtuberkulos.....	35
Diagnostik av extrapulmonell tuberkulos.....	36
Diagnostik av tuberkulos i CNS (meningit/tuberkulom).....	36
Radiologisk diagnostik vid utredning av tuberkulossjukdom.....	37
8. Tuberkulosbehandling.....	40
SAMMANFATTNING.....	40
Behandlingsprinciper.....	40
Behandlingslängd.....	43
Möjlig behandlingsregim i fyra månader.....	43
Dosoptimering av rifampicin.....	44
Läkemedelsbehandling till vuxna med känslig tuberkulossjukdom (utanför CNS).....	45
Läkemedelsbehandling till vuxna med (förmodat eller bekräftat) känslig tbc i CNS.....	45
Tuberkulom.....	47
Behandling vid odlingsnegativ tuberkulossjukdom.....	47
Behandling vid samtidig njursvikt.....	47
Behandling vid samtidig allvarlig leversjukdom.....	48
Adjuvant behandling med glukokortikoider.....	49
Rekommendation för glukokortikoider vid TBM.....	50
Monitorering under behandling.....	50
Terapeutisk läkemedelsmonitorering (TDM).....	52
Terapisvikt under pågående behandling.....	56
Behandlingsavbrott.....	56
Uppföljning efter avslutad behandling och återinsjuknande i tuberkulos.....	57
9. Resistent tuberkulos.....	60
SAMMANFATTNING.....	60
Behandling vid monoresistens mot isoniazid.....	61
Behandling vid monoresistens mot pyrazinamid.....	62
Behandling vid monoresistens mot rifampicin.....	62
Multiresistent tbc (MDR-tbc).....	62
Behandling vid MDR-tbc.....	65
Biverkningar vid MDR-tbc behandling.....	68
Terapeutisk läkemedelsmonitorering av MDR-tbc läkemedel.....	69
Isolering.....	70
Uppföljning.....	70
10. Tuberkulos hos barn.....	73
SAMMANFATTNING.....	73
Sjukdomsmanifestationer i olika åldrar.....	73
Symtom.....	74
Mikrobiologisk diagnostik.....	74
Immunologiska tester.....	75
Radiologi.....	76

Smittsamhet.....	76
Behandling.....	77
Latent tuberkulosinfektion.....	79
Postexpositionsprofylax.....	79
Perinatal tuberkulos och tuberkulosexposition under neonatalperioden.....	80
11. Tuberkulos vid graviditet.....	83
SAMMANFATTNING.....	83
12. Tuberkulos hos personer med hiv.....	87
SAMMANFATTNING.....	87
Inflammatoriskt immunrekonstitutionssyndrom (IRIS).....	89
13. Biverkningar under behandling.....	91
SAMMANFATTNING.....	91
Biverkningar av tuberkulosbehandling.....	92
Information om enskilda förstahandsläkemedel.....	94
Läkemedelsinteraktioner.....	96
Handläggning av biverkningar av förstahandsläkemedel.....	97
Monitorering avseende biverkningar.....	101
Behandlingsuppehåll.....	102
Paradoxala reaktioner.....	105
14. Icke-farmakologisk behandling.....	106
15. Latent tuberkulosinfektion - screening och behandling.....	107
SAMMANFATTNING.....	107
Screening för LTBI.....	110
Behandling av LTBI.....	113
16. BCG-infektioner som komplikation till behandling och vaccination.....	117
SAMMANFATTNING.....	117
BCG-infektioner efter blåsinstillationer.....	117
BCG-infektioner efter vaccination av barn.....	119
17. Smittskyddslagen.....	121
Anmälan och epidemiologisk övervakning.....	121
Behandlande läkares uppgifter.....	121
18. Tuberkulosläkemedel.....	122
Rifamyciner (Rifampicin (RIF, R), Rifabutin (RFB) och Rifapentin (RPT)).....	122
Isoniazid (INH, H).....	124
Pyrazinamid (PZA, Z).....	125
Etambutol (EMB, E).....	126
Fluorokinoloner (Levofloxacin (LFX) och Moxifloxacin (MXF)).....	127

Bakgrund och process

Svenska Infektionsläkarföreningen har tagit fram dessa riktlinjer för handläggning av tuberkulos (tbc).

Målgruppen för dokumentet är framförallt infektionsläkare men även läkare och sjuksköterskor som tar hand om patienter med tbc inom andra specialiteter i både öppen- och slutenvård, kan ha nytta av vårdprogrammet.

Den första versionen publicerades 2022, Version 1.0 (20220405) och följdes av en ny version med några mindre förändringar och uppdateringar redan 2023, Version 1.1 (20230228).

Uppdateringar i denna version 1.2 (20260907):

Generellt

- Världshälsoorganisationen (WHO) har gått över till att använda "tuberculosis infection" istället för "latent tuberculosis infection", men vi har valt att fortsätta använda latent tuberkulosinfektion (LTBI) på svenska då det dels är kliniskt väletablerat men också eftersom det ännu saknas metoder att säkert definiera tuberkulosinfektion enligt WHO.
- WHO har också gått över till att använda "tuberculosis disease" istället för "active tuberculosis" och vi har valt att översätta detta rakt av och skriva tuberkulosjukdom istället för aktiv tuberkulos (tbc). En av anledningarna till att aktiv tbc inte används längre är att man uppmärksammat tbc som ett kliniskt spektrum mellan infektion och sjukdom där det är svårt att dra en tydlig gräns för vad som är "aktiv" och snarare handlar om vad som anses ingå i tuberkulosjukdom och inte.
- Referenser har uppdaterats genomgående och bytts ut mot mer aktuella.

Kapitel 3, Smittspridning, patogenes och naturalförlopp

- Nu beskrivs mer ingående om reaktivering av LTBI med successivt ökande bakteriereplikation och minskad immunologisk kontroll, vilket kan ses som ett kliniskt spektrum.

Kapitel 4, Vårdhygieniska rekommendationer

- Skyddsutrustning vid omhändertagande av avliden person med tbc har specificerats till att gälla bara obducerande personal samt balsamerare.

Kapitel 5, Pulmonell och pleural tbc

- Nytt avsnitt om post tuberkulös lungsjukdom (PTLD) med förslag om utredningsgång, uppföljning och behandling/remittering.

Kapitel 6, Extrapulmonell tbc

- Nytt avsnitt om tbc-meningit och tuberkulom som tidigare fanns i Vårdprogrammet om CNS-infektioner.

Kapitel 7, Diagnostik av tuberkulosjukdom

- Förtydligande avseende rutiner för provtagning.
- Nya rutiner för resistensbestämning. Om ingen resistens påvisas för förstahandsläkemedel eller kinoloner med genotypisk sekvensering så utförs inte längre någon fenotypisk resistensbestämning.

Kapitel 8, Tuberkulosbehandling

- Tillägg om behandling av tbc i CNS och adjuvant steroidbehandling.
- Kommentarer om 4 månaders beh till vuxna, inkluderande rifapentin, vilket inte rekommenderas i första hand pga ännu osäker tillgång till rifapentin. I real-world studier har också rapporterats betydande problem med biverkningar.
- Uppdatering av normalvärden för läkemedelsexponering (AUC_{0-24h}) för isoniazid och pyrazinamid.

Kapitel 9, Resistent tbc

- Inkluderar nu BPaLM och andra kortare behandlingsregimer som förstahandsval vid MDR-TB, i enlighet med WHO:s uppdaterade rekommendationer.

Kapitel 10, Tuberkulos hos barn

- Nya rekommendationer om 4 månaders behandlingstid till barn som uppfyller specificerade kriterier i enlighet med WHO:s riktlinjer.

Kapitel 15, LTBI- screening och behandling

- Ny tabell över immunhämmande biologiska läkemedel och riskökning.
- Starkare rekommendationer om att i första hand välja kortare behandlingsregimer vid preventiv behandling av LTBI.

Programgrupp 2024–2025

Judith Bruchfeld, Stockholm

Lina Davies Forsman, Stockholm

Gabrielle Fröberg, Stockholm

Anna Gillman, Uppsala

Jerker Jonsson, Stockholm (sammankallande)

Ulf Karlsson, Lund

Karsten Kötz, Göteborg (pediatrik)

Elisabet Lönnermark, Göteborg

Katarina Niward, Linköping

Thomas Schön, Kalmar

Sten Skogmar, Malmö

Aylin Yilmaz, Göteborg

Tuberkulos (tbc) drabbar individer i alla åldrar och olika organ, varför fallen kan upptäckas inom många olika kliniska specialiteter. I Sverige är tbc numera en ovanlig diagnos och handläggningen bör koncentreras till infektionskliniker och barnkliniker, för en samlad kompetens. Programgruppen består av personer som handlägger patienter med tbc på sina respektive kliniker och som bedriver eller bedrivit forskning om tbc.

Vårdprogrammet kommer med lämpliga intervall att uppdateras och revideras. Kommentarer och synpunkter på dokumentet mottas gärna i det fortlöpande förbättringsarbetet, via SILF.

Vi vill rikta ett varmt tack till externa konsulter för värdefulla synpunkter på vårdprogrammet:

Professor Stergios Kechagias, Mag-Tarmmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, Linköping,
Docent Jakob Paues, Infektionskliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset i Linköping, Linköping, Dr Mats
Hemlin, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, Med. Dr. Martin Silverborn,
Thoraxkirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, professor Elin Svensson, institutionen
för farmaci, Uppsala universitet, Uppsala, docent Rutger Bennet, Astrid Lindgrens barnsjukhus Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm och Ioannis Kollias, ÖL, Uveamottagningen/S:t Eriks sjukhus, Stockholm

Förkortningar

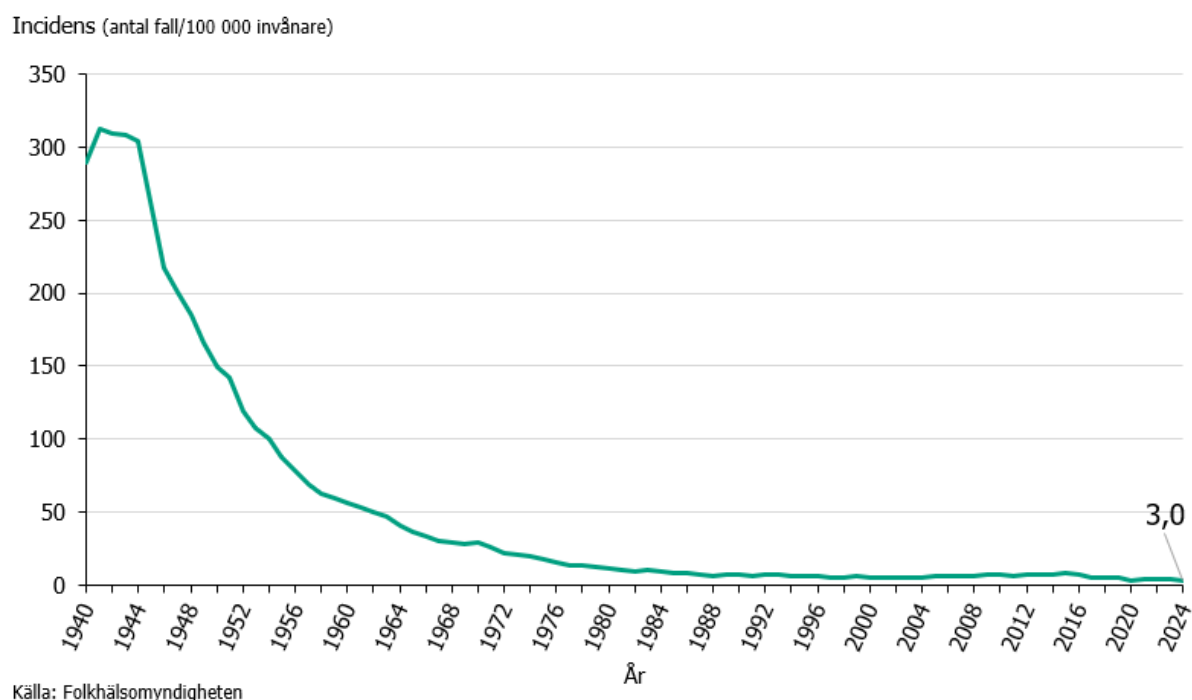
APL – Apotek Produktion & Laboratorier
ART – antiretroviral läkemedelsbehandling
BAL – bronkeoalveolärt lavage
BCG – Bacille Calmette-Guérin
DOT – directly observed treatment
eCrCl – uppskattat kreatininclearance
Fohm – Folkhälsomyndigheten
IFN- γ – interferon-gamma
IGRA – interferon gamma release assay,
IHD – intermittent hemodialys
IRIS – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
LTBI – latent tuberkulosinfektion
MDR-tbc – multiresistent tuberkulos
Mtb – *Mycobacterium tuberculosis*
NTM – nontuberculous mycobacteria
PAD – patologisk anatomisk diagnos
PCR – polymeraskedjereaktion
PD – peritonealdialys
Tbc – tuberkulos
TBM – tuberkulös meningit
TDM – terapeutisk läkemedelsmonitorering
TNF- α – tumörnekrosfaktor-alfa
VSK – ventrikelsköljning
VOT – video observed therapy
XDR-tbc – extensivt läkemedelsresistent tuberkulos

1. Epidemiologi – tuberkulos i Sverige

Tuberkulos (tbc) är fortfarande en av de viktigaste infektionssjukdomarna i världen med runt 10 miljoner nya fall per år. Det är också en av de enskilda infektionssjukdomar som flest dör av. Enligt WHO:s Global Tuberculosis report 2025 så fanns flest fall 2024 i WHO-regionerna Sydostasien (34%), Västra Stilla havsregionen som inkluderar bl a Kina och Filippinerna (27%), Afrika (25%), samt mindre andelar i Östra Medelhavsregionen (8,6%), Amerika (3,3%) och Europa (1,9%) (1). På Fohms webbsidor finns listor med länder indelade i två kategorier efter tbc-incidens (>40 fall per 100 000/år) [BCG-vaccination, länder med ökad eller hög risk för tuberkulos](#) (2) och (>100 fall per 100 000/år) [Länder med hög risk för TB och hög andel MDR-TB](#) (3).

I Sverige var incidensen av tbc under första delen av 1900-talet i samma nivå som i länder med högst incidens idag, men den började sjunka redan innan effektiv läkemedelsbehandling kom i början av 1950-talet (figur 1). Förbättrad levnadsstandard, införande av allmän BCG-vaccination och utrotande av bovin tbc bland boskap, samt att smittsamma fall skickades till sanatorium, är olika faktorer som troligen alla bidrog till detta.

Figur 1. Incidens av tbc i Sverige 1940 till 2024.



BCG togs bort från det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige 1975 då risken för biverkningar av det levande försvagade vaccinet bedömdes vara större än risken för att insjukna i tbc. Efter det rekommenderades BCG enbart till barn med ökad risk för exponering på grund av familjebakgrund, samt till vuxna i vissa yrken, främst vårdpersonal. Sedan 2020 rekommenderas ingen vaccination av vuxna med BCG, se Fohms rekommendationer (4).

Alltsedan början av 1990-talet har andelen utlandsfödda bland tbc-fall i Sverige ökat, samtidigt som medianåldern sjunkit. De allra flesta som insjuknar i tbc i Sverige är personer från länder som fortfarande har en allmän pågående smittspridning av tbc och som smittats innan ankomst till Sverige. Immigranter från tbc-endemiska länder har de senaste åren utgjort 80–85 % av alla rapporterade fall och majoriteten har insjuknat inom de första fem åren efter ankomst till Sverige.

Incidensen av tbc i Sverige påverkas numera främst av den globala epidemiologin och migration från länder som fortfarande har en hög förekomst av tbc (3). Det är orsaken till varför asylsökande och andra immigranter från högincidensländer ska erbjudas screening för infektion med tbc vid ankomst till Sverige. Utöver ursprungsland spelar resväg och eventuell vistelse i fängelse eller flyktingläger stor roll för ökad risk att ha utsatts för smitta. De som upptäcks via screening kan ges information och eventuellt behandling för latent tbc-infektion (LTBI). WHO rekommenderar numera uttrycket tuberkulosinfektion istället för LTBI, definierat som ett påvisbart immunsvaret (tex positiv IGRA-test) mot tbc-antigen utan tecken till sjukdomsaktivitet eller bakteriell replikation. Alla genomgår dock inte screening och en del upptäcks först när de har symtom och ibland även hunnit smitta andra. Man måste som kliniskt verksam läkare vara medveten om att personer med ursprung i högendemiska länder kan ha exponerats för tbc och att tbc därför måste finnas med som möjlig diagnos vid utredning av sjukdom. Bland personer födda i Sverige som insjuknar i tbc förekommer det fortfarande äldre som sannolikt smittats i sin barndom, men den åldersgruppen dominerar inte längre. Av de svenskfödda som nu insjuknar har flera smittats vid resor eller boende utomlands, framför allt i högendemiska länder, men smitta i Sverige förekommer också. Ett fåtal småbarn födda i Sverige diagnostiseras årligen, varav de flesta vid smittspårning runt någon sjuk vuxen i deras närhet. De senaste åren har andelen rapporterade fall som bedömts vara smittade i Sverige legat runt 15%. Smittspårning kring kliniska fall är en av de viktigaste åtgärderna för att minska risken för smittspridning. Det åligger behandlande läkare att initiera och att följa upp smittspårning kring varje nytt fall.

Referenser

1. WHO's Global TB reports [WHO Global TB report 2025](#)
2. BCG-vaccination_riskländer <https://www.folkhalsomyndigheten.se/vara-amnesomraden/vaccinationer/vaccinationer-ao/vaccination-mot-tuberkulos/bcg-vaccination-till-barn-med-familjeursprung-i-lander-med-okad-eller-hog-risk-for-tuberkulos/>
3. Screening av migranter, riskländer <https://www.folkhalsomyndigheten.se/vara-amnesomraden/smittsamma-sjukdomar/smittsam-sjukdom/sjukdomsinformation-om-tuberkulos/lander-med-hog-risk-for-tb-och-hog-andel-mdr-tb/>
4. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning, behandling av latent infektion och vaccination: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-for-preventiva-insatser-mot-tuberkulos/>

2. Allmän bakteriologi

Släktet *Mycobacterium* består av flera hundra arter där merparten finns i omgivningen som icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM, non-tuberculous mycobacteria). De flesta arter orsakar sällan sjukdom men det finns också patogena mykobakterier som ger allt från hudmanifestationer till lung-tbc (1). Gemensamt för mykobakterier är att de är syrafasta stavar vilket innebär att de inte avfärgas av alkohol och därför är röda vid mikroskopi med Ziehl-Neelsen-färgning (1, 2). Tbc orsakas i Sverige nästan helt av *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) men inom Mtb-komplexet förekommer även mycket närbesläktade arter som *M. bovis*, *M. bovis* BCG (vaccinstammen) och geografiska varianter som *M. africanum* vilken är relativt vanlig i Västafrika (1). De PCR-metoder som används i rutindiagnostiken kan detektera Mtb-komplexet, men kan däremot inte skilja ut de ingående arterna och detekterar inte NTM.

Mtb infekterar makrofager och har flera virulensfaktorer som gör att bakterien kan överleva intracellulärt (2, 3). De är långsamväxande (generationstid på 12–24 timmar) och kräver speciella odlingsmedier vilket gör att det tar minst en vecka, men vanligen längre, innan synlig växt kan konstateras (1, 2). Till skillnad från många andra bakterier producerar Mtb inga toxiner utan det är främst värdens immunsvaret som är avgörande för sjukdomsutvecklingen (2, 3). Flera egenskaper hos Mtb som den lipidrika, tjocka cellväggen, att den är långsamväxande och att bakterien förekommer både intra- och extracellulärt, bidrar till att det krävs många läkemedel under lång tid för eradikering, se kapitel 8 [Tuberkulosbehandling](#).

Referenser

1. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2018;31(2); e00038–17
2. Bloom BR. Tuberculosis – pathogenesis, protection and control. 2nd Edition. ASM press, Washington, 2014.
3. Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. Clin Microbiol Rev. 2003 Jul;16(3):463–96.

3. Smittspridning, patogenes och naturalförlopp

Sammanfattning

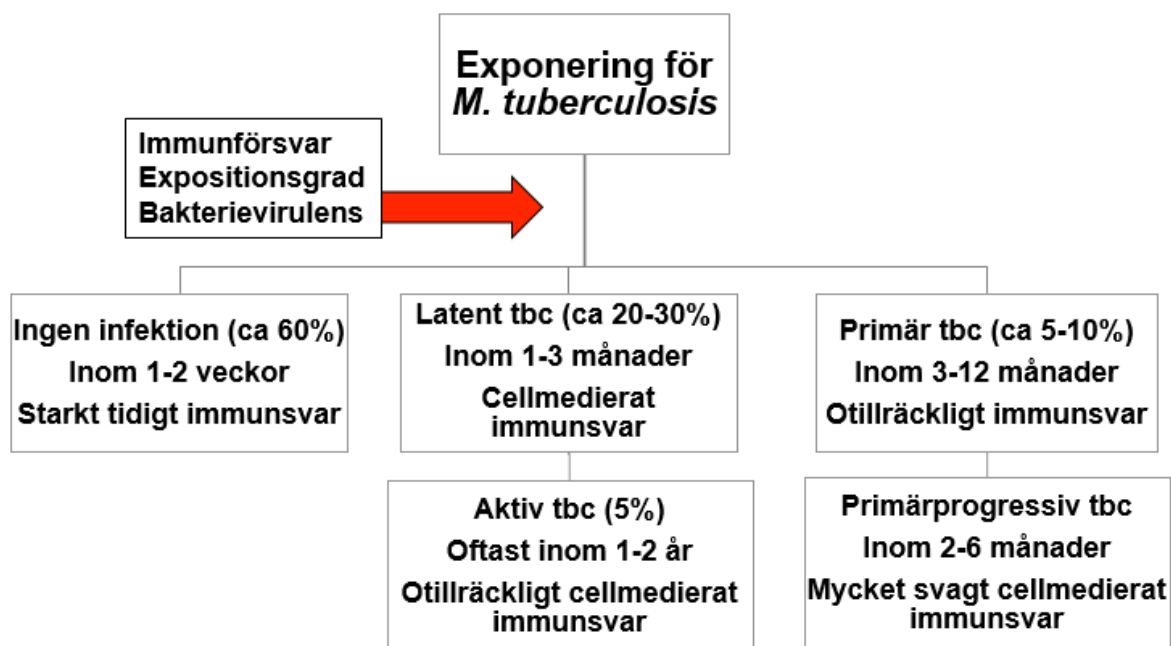
- Tbc sprids från person till person via aerosol.
- Positiv mikroskopi med påvisande av syrafasta stavar i luftvägssekret indikerar hög smittsamhet.
- Tre huvudsakliga utfall kan uppstå inom första månaderna efter exponering för Mtb:
 - direkt avdödning utan att infektion etableras (vanligast)
 - latent tbc-infektion (LTBI)
 - primär tbc-sjukdom
- Utfall efter exponering och eventuella sjukdomsmanifestationer styrs framför allt av världens immunsvar.
- Vid etablerad tbc-infektion utvecklas ett cellmedierat immunförsvar vilket gör att immunologiska tester för tbc-infektion blir positiva. Dessa tester kan inte särskilja mellan LTBI, tbc-sjukdom eller utläkt infektion.
- LTBI kan ge upphov till tbc-sjukdom, vilket vanligen sker inom två år efter smitta, men reaktivering kan också ske senare, särskilt vid immunsuppressiv behandling eller sjukdom som påverkar det cellmedierade immunförsvaret.

Tbc sprids från människor med aktiv lung-tbc, hos vilka bakterier förekommer i luftvägssekret och kan utsöndras i utandningsluft, särskilt vid hosta men även nysning och sång (1). *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) sprids då i små droppar (ca 1–5 µm) som aerosoler, vilka kan finnas i stillastående luft under flera timmar. För att smittas med Mtb krävs kontakt med en individ med lung-tbc. I de flesta fall sker smittspridning genom att en person andas in aerosol från en smittsam person i sin nära omgivning, men smitta kan också överföras vid tillfälliga och mera kortvariga kontakter (5). Bland personer med lung-tbc är risken för spridning av smitta relaterad till mängden bakterier i luftvägssekret, vilket avspeglas i detektionsgräns för Mtb med olika bakteriologiska diagnostiska metoder (2). Mikroskopi av sputum har låg sensitivitet (ca 50 %), men om syrafasta stavar påvisas med denna metod tyder det på hög bakteriemängd och hög smittsamhet (2). Förekomst av kaverner på lungröntgen indikerar också hög smittsamhet, särskilt i samband med produktiv hosta. Förutom lung-tbc har stämbandstuberkulos hög smittsamhet, medan det vid andra former av isolerad extrapulmonell tbc i princip inte förekommer smittspridning (3). Under effektiv antibiotikabehandling sjunker bakteriemängden i luftvägssekret snabbt, varför man kan avbryta isoleringen av patienter med känslig bakteriestam och gynnsamt kliniskt svar på behandling efter två veckor (4).

När en tidigare osmittad person exponeras för Mtb kan det leda till tre primära utfall beroende på den exponerades immunsvar (figur 1)(6-8):

1. Ingen infektion pga direkt avdödning av Mtb utan att infektion uppstår (den aktuella expositionen genererar inget utslag i immunologiska tester).
2. Latent tbc-infektion som kontrolleras av cellmedierat immunsvar inom 2–3 månader, men som i senare skede kan reaktiveras till tbc-sjukdom.
3. Primär tbc (aktiv sjukdom) pga bristande immunförsvar som uppstår inom några månader upp till ett år.

Figur 1. Översikt av möjliga utfall efter exponering för Mtb. Andelen i de olika grupperna liksom det vanliga tidsspann där de uppstår är en uppskattning och baseras på epidemiologiska och djurexperimentella studier (6-8).



Till viss del kan också grad av exponering samt virulensfaktorer hos Mtb påverka utfallet. Den vanligaste formen av tbc-sjukdom är reaktivering av LTBI (8, 9). De flesta fall av reaktiverad LTBI (post-primär tbc-sjukdom) inträffar inom två år efter smittotillfället, men reaktivering kan även uppträda långt senare (från flera år upp till årtionden). Detta är ett tydligt exempel på hur utfallet av tbc-infektion framför allt styrs av värdens cellulära immunsvär och förmåga att kontrollera bakteriereplikation, vilket förklarar varför personer med sjukdomar och tillstånd som påverkar det cellulära immunsvaret har ökad risk att utveckla tbc-sjukdom (8, 9).

Det vanligaste utfallet efter exponering för Mtb är att de inhaleda bakterierna avdödas direkt utan att infektion etableras (omkring 60 %) (6-8). Denna avdödning sker genom det tidiga, medfödda immunförsvaret, som medieras av alveolära makrofager och andra immunceller i lungan, utan uppkomst av specifikt cellmedierat immunsvär. Av denna anledning förblir IGRA-tester negativa i dessa fall.

LTBI utvecklas hos ca 20–30 % av nära exponerade, med otilräckligt tidigt immunsvär men tillräckligt cellmedierat immunsvär för att kapsla in bakterien i granulom (10). När det tidiga immunsvaret inte förmår avdöda de inhaleda bakterierna sker ytterligare bakteriereplikation och ansamling av makrofager lokalt i lungan i form av en primärinfektion som oftast är subklinisk (6, 11). Detta möjliggörs också av mykobakteriers främsta virulensegenskap, vilken är att överleva och replikera i makrofager (7, 12, 13). Bakterien sprids först inom lungan med lokal svullnad av lymfkörtlar i hilus och mediastinum vilket i efterhand kan ses som förkalkade förändringar på lungröntgen. I samband med detta sker det oftast även en hematogen och lymfatisk spridning till andra delar av kroppen som skelett, lymfkörtlar och njurar (6-9). Det är också bakgrunden till att extrapulmonell tbc kan utvecklas via reaktivering i dessa organ årtal efter att smitta ägt rum, om immunkontrollen försvagas (6).

Immunologiskt motsvaras LTBI av att Mtb-specifika CD4+ T-celler aktiverar makrofager som då organiseras i granulom och kan kapsla in infektionen. Detta medieras av en kaskad av proinflammatoriska cytokiner, t ex tumörnekrosfaktor-alfa (TNF- α) och interferon-gamma (IFN- γ) som har stor betydelse för granulomens integritet (6). Det cellulära immunsvaret uppkommer typiskt något fördröjt inom en tidsperiod av 4–8 veckor, vilket också förklarar varför immunologiska tester som tuberkulintest och IGRA inte kan förväntas bli positiva efter

exponering förrän tidigast efter detta tidsintervall och för att täcka in de flesta exponerade, inte förrän efter 12 veckor (6, 10).

Vid reaktivering av LTBI i lungan uppstår en tilltagande immunologisk obalans i granulomen med ökad bakteriereplikation och nekrotisering, vilket kan leda till ruptur med läckage till luftvägarna och vidare spridning av bakterier i lungorna, ofta med kavernbildning i lungparenkymet (6-9). Sådana granulom har i PAD en karakteristisk uppbyggnad med central nekros med ett omgivande bräm av makrofagliga epiteloidceller och lymfocyter (6, 11). Risken för att utveckla aktiv sjukdom vid reaktivering av LTBI är därför framför allt kopplad till olika faktorer som påverkar cellulär immunitet, t ex obehandlad hivinfektion som reducerar både antal och funktion av CD4+ T-celler, men också vid behandling med immunsuppressiva läkemedel som TNF- α -hämmare och kortison, dåligt kontrollerad diabetes och undernäring. Betydelsen av proinflammatoriska cytokiner (som TNF- α och IFN- γ) för kontroll av LTBI illustreras tydligt av den ökade risken för reaktiverad tbc hos patienter som behandlas med TNF- α -hämmare, och av risk för svår tbc hos individer med genetiska defekter i IL-12/IFN- γ -systemet (14). Andelen av de med LTBI som utvecklar tbc-sjukdom under sin livstid har tidigare uppskattats till 10%, men denna siffra är troligen lägre i lågdemiska länder. I Sverige har många individer med LTBI förvärvat sin smitta mer än två år innan ankomst till Sverige och spontan utläkning av den latent infektionen kan ha skett (15).

Hos en liten andel (5-10%) (16) av personer som smittas är både tidigt och cellmedierat immunsvaret otillräckligt för att kontrollera infektionen, vilket leder till utveckling av symtomatisk (aktiv) primär tbc, vanligen inom 3-12 månader efter exponering. Hos barn innan puberteten är detta den vanligaste formen av tbc-sjukdom (se kapitlet om barn-tbc) (22). Primär tbc-sjukdom kan också förekomma hos vuxna och ibland med samtidiga immunologiskt medierade manifestationer som erythema nodosum.

En allvarlig och ovanlig form av primär tbc-sjukdom är primärprogressiv tbc, vilket kan utvecklas redan inom 2-6 månader vid gravt nedsatt cellulärt immunförsvar, t ex avancerad obehandlad hivinfektion och hos små barn (< 2 år) (8, 9). Primärprogressiv tbc präglas av ohämmad bakteriell replikation, ofta spridd i lungorna samt andra organ, s.k. miliär tbc, som även kan omfatta engagemang av hjärnhinnorna. Vid dessa tillstånd med defekt cellulärt immunförsvar kan immunologiska tester (tuberkulintest och IGRA) ofta vara negativa (s.k. anergi), och organiserade granulom saknas (8, 9).

Förutom de kliniska manifestationer som orsakas av aktiv infektion i olika organ förekommer vissa manifestationer av tbc som anses vara orsakade av immunologiska (kors)reaktioner (17). Exempel på detta är flera former av ögonengagemang, och även vissa hudmanifestationer (s.k. tuberkulidmanifestationer, t ex erythema induratum). Vid dessa tillstånd kan Mtb inte påvisas i de engagerade vävnaderna. Sådana immunologiskt medierade tbc-manifestationer kan ibland orsakas av tbc-sjukdom i andra organ, men är i regel utlösta av tbc-antigen i samband med LTBI (18).

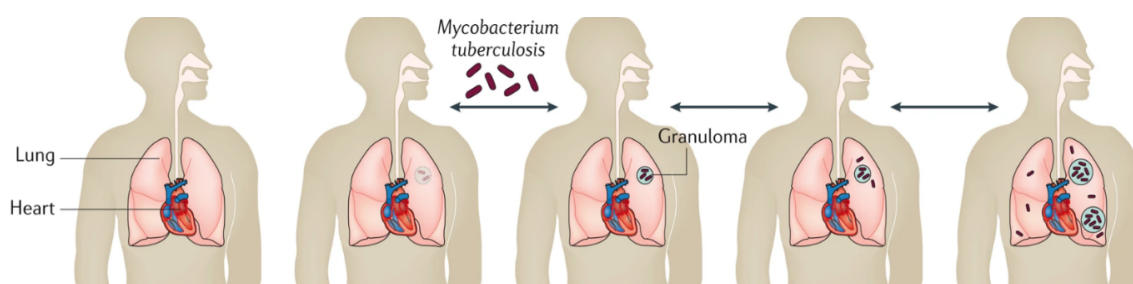
På senare år har man visat att LTBI och tbc-sjukdom inte bör betraktas som två distinkt skilda tillstånd, utan att utfallet efter exponering är mer komplext och bör ses som ett kontinuerligt spektrum i balansen mellan bakteriernas replikation och värdens immunrespons (19, 20; figur 2). Även vid tbc-sjukdom kan spontan utläkning ske över tid utan antibiotikabehandling vilket är ett ytterligare bevis på immunförsvarets centrala roll vid sjukdomen (21).

Reaktivering av LTBI sker gradvis, med successivt ökande bakteriell replikation och minskad immunologisk kontroll hos de personer som utvecklar aktiv sjukdom (figur 2). Detta har lett till att tbc-fältet och WHO har rört sig ifrån begreppet LTBI, som man anser bör ersättas med tuberkulosinfektion (TBI) definierat som ett påvisbart immunsvaret (tex positiv IGRA-test) mot tbc-antigen utan tecken till sjukdomsaktivitet eller bakteriell replikation. Anledningen till detta är bland annat att man anser att LTBI är ett väldigt brett begrepp som med nuvarande definition innefattar hela spektrumet från utläkt LTBI med kvarstående IGRA-positivitet till delar av subklinisk/asymtomatisk infektion med aktiv bakteriell replikation men som inte kunnat påvisas med nuvarande

mikrobiologiska metoder (har också benämnts incipient tbc) (21). Sannolikt sker över tid spontan utläkning då det endast är 2-3% av de med positiva IGRA-tester som utvecklar aktiv sjukdom inom 4-5 år (21). Idag saknas diagnostiska metoder för att skilja om ett positivt immunologiskt test (tex IGRA) beror på kvarstående viabla men icke-replikerande bakterier eller spontant utläkt infektion med kvarstående cellulärt immunsvär.

Från ett kliniskt perspektiv kan det vara mycket svårt att skilja tillstånden i tbc-spektrat åt även om nya tester baserat på genetiskt immunsvärsmönster där exempelvis Xpert MTB host response (HR) som identifierar transkriptomik-signaturer visar lovande resultat (22-23). Vårdprogramgruppen anser därför att vi bör fortsätta att använda LTBI-begreppet som är mer känt inom och anpassat till klinisk rutinverksamhet men att det gradvis bör ske en övergång till att använda den nya nomenklaturen TBI och att en definitiv övergång bör ske när det finns bättre möjligheter att kliniskt skilja tillstånd inom tbc-spektrat åt.

Figur 2. Tuberkulos bör betraktas som ett kliniskt spektrum efter exponering för Mtb som sträcker sig från direkt eradikering av Mtb av ett starkt tidigt immunsvär till viss kontroll av infektionen vid latent tbc-infektion (LTBI) med förekomst av icke-replikerande bakterier som kan reaktiveras och i en gradvis skala av ökande bakteriereplikation och minskad immunkontroll vid utveckling mot tbc-sjukdom (19-20, 24).



	Ingen infektion	LTBI (utläkt)*	LTBI*	Subklinisk infektion	Tbc-sjukdom
Förekomst av Mtb?	Nej	Nej – utläkt LTBI	Ja – icke replikerande	Ja - replikerande	Ja - replikerande
IGRA	Negativ	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv/negativ
Odling	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ/"incipient" Positiv	Positiv
Mikroskopi	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv/negativ
Smittsam	Nej	Nej	Nej	Nej eller låg	Hög/låg
Symptom	Nej	Nej	Nej	Nej eller milda	Ja
Radiologi	Normal	Normal	Normal	Normal/abnormal	Abnormal
Behandling	Nej	Förebyggande*	Förebyggande	Tbc-sjukdom	Tbc-sjukdom

*Förebyggande behandling ges enligt vårdprogrammet under samma principer som för LTBI med kvarstående, icke-replikerande Mtb då det i nuläget inte går att skilja dessa grupper åt.

Referenser

1. Turner RD, Bothamley GH. Cough and the transmission of tuberculosis. *J Infect Dis.* 2015 May 1;211(9):1367-72
2. Martinez L, Shen Y, Mupere E, et al. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2017 Jun 15;185(12):1327-1339
3. Churchyard G, Kim P, Shah NS, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis.* 2017 Nov 3;216(suppl_6):S629-S635.
4. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976; 57: 275– 299.
5. Zamudio C, Krapp F, Choi HW, et al. Public transportation and tuberculosis transmission in a high incidence setting. *PLoS One* 2015. 10:e0115230. doi:10.1371/journal.pone.0115230
6. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:475-527.
7. Schön T, Lerm M, Stendahl O. Shortening the 'short-course' therapy- insights into host immunity may contribute to new treatment strategies for tuberculosis. *J Intern Med.* 2013 Apr;273(4):368-82. doi: 10.1111/joim.12031. Epub 2013 Feb 4.
8. Iseman M. A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams and Wilkins. 2000. Philadelphia, USA.
9. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet.* 2016;387(10024):1211-26.
10. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2127-35. doi: 10.1056/NEJMra1405427
11. Hunter RL. The Pathogenesis of Tuberculosis-The Koch Phenomenon Reinstated. *Pathogens.* 2020 Oct 4;9(10):813. doi: 10.3390/pathogens9100813.
12. Bloom BR. Tuberculosis – pathogenesis, protection and control. 2nd Edition. ASM press, Washington, 2014.
13. Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jul;16(3):463–96.
14. Abel L, Fellay J, Haas DW, et al. Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar;18(3):e64-e75.
15. Winqvist N, Björk J, Miörner H, et al. Long-term course of Mycobacterium tuberculosis infection in Swedish birth cohorts during the twentieth century. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Jun;15(6):736-40
16. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos. Folkhälsomyndigheten – 2022.
17. V. Gupta, A. Gupta, N.A. Rao. Intraocular tuberculosis—an update. *Surv Ophthalmol*, 52 (6) (2007), pp. 561-587
18. R. La Distia Nora, M.E. van Velthoven, N.H. Ten Dam-van Loon, et al. Clinical manifestations of patients with intraocular inflammation and positive QuantiFERON-TB gold in-tube test in a country non-endemic for tuberculosis. *Am J Ophthalmol*, 157 (4) (2014), 754-761
19. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Dec;7(12):845-55
20. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe (Sheff).* 2021 Sep;17(3):210079. doi: 10.1183/20734735.0079-2021. PMID: 35035549; PMCID: PMC8753649.
21. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, et al. Prognostic value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect*
22. Folkesson E, Fröberg G, Sundling C et al. Improved Detection of Extrapulmonary and Paucibacillary Pulmonary Tuberculosis by Xpert MTB Host Response in a Tuberculosis Low-Endemic, High-Resource Setting. *J Inf Dis.* 232(1); 2025:78–88
23. Hamada Y, Penn-Nicholson A, Krishnan S et al. Are mRNA based transcriptomic signatures ready for diagnosing tuberculosis in the clinic? - A review of evidence and the technological landscape. *eBioMedicine*, Vol. 82: 104174
24. Sriram KrishnanPai M, Behr M, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nature Review Disease Primers.* Vol 2, 2016. 1-19.

4. Vårdhygieniska rekommendationer

– patienter med konstaterad eller misstänkt smittsam tuberkulos

Sammanfattning

- Den viktigaste åtgärden för att förhindra tbc-smitta i vården är att tidigt identifiera potentiellt smittsamma personer och att då vidta preventiva åtgärder mot luftburen smitta.
- Patienter med tbc i lungorna är potentiellt smittsamma. Smittrisk föreligger inte vid extrapulmonell tbc (utan lungengagemang) eller vid LTBI.
- Patienter med mikroskopipositiva luftvägsprover är mest smittsamma, men även övriga patienter med misstänkt eller konstaterad lung-tbc ska hanteras som potentiellt smittsamma.
- Patienter med smittsam tbc ska i första hand vårdas på rum med kontrollerad undertrycksventilation av personal som använder väl tillpassat andningsskydd (FFP3).
- Adekvat behandling minskar snabbt smittsamheten och för flertalet patienter med känslig tbc kan smittpreventiva åtgärder avbrytas efter två veckor.

Smittsamhet

Tbc i lunga eller struphuvud kan spridas luftburet från en smittsam patient via små droppkärnor ($<5\ \mu\text{m}$) som framför allt genereras i samband med hosta. Smittsamheten varierar med mängden tuberkulosbakterier i upphöstningar. För att smittöverföring ska ske krävs vanligtvis nära och långvarig kontakt med en smittsam person, men det kan i vissa fall ske även vid kortvarig kontakt. Det sistnämnda är väl beskrivet vid exponering av immunsupprimerade patienter. Patienter med misstänkt eller konstaterad smittsam tbc skall i första hand utredas och vårdas på isoleringsrum med sluss och kontrollerad undertrycksventilation.

Patienter med lung-tbc där tuberkulosbakterier påvisas vid mikroskopi av prov från sputum, bronkoskopi eller ventrikelsköljning (VSK), betraktas som högsmittsamma. Detsamma gäller patienter med fynd av kavern på lungröntgen oavsett resultat av mikroskopi. Patient med lung-tbc utan kavern där tre sputumprover utfallit negativa i mikroskopi bedöms som lågsmittsamma. Denna smittsamhetsgradering utförs i första hand för att ge information av värde för smittspårningen kring en patient med lung-tbc, där omfattningen påverkas av om patienten bedöms vara hög- eller lågsmittsam. Samtliga patienter med konstaterad lung-tbc som vistas i sjukvården ska dock isoleringsvårdas till dess att behandling lett till smittfrihet.

Vid riktad utredning av misstänkt lung-tbc skall patienten betraktas som potentiellt smittsam till dess att mikroskopi och PCR från tre luftvägsprover utfallit negativa. Vid kvarstående misstanke på tbc bör patienten fortsatt betraktas som potentiellt smittsam till dess att misstanken kunnat avskrivas. Vid låg klinisk misstanke om tbc och alternativ förklaring till den kliniska bilden är sannolik, kan tre mikroskopi- och PCR-negativa luftvägsprover vara tillräckligt för att bryta isolering. Proverna tas med 8-24 timmars intervall, varav minst ett är ett morgonprov. Med detta förfarande kan smittsam tbc som kräver isoleringsvård uteslutas inom loppet av ett

par dagar, beroende på provhanteringslogistik och laboratoriets analysmetoder, se kapitel 7 [Diagnostik av tuberkulossjukdom](#).

Efter att tbc-behandling inletts minskar smittsamheten snabbt och då misstanke om läkemedelsresistens inte föreligger kan patienten vanligtvis smittfriförklaras efter två veckors behandling vid samtidig klinisk förbättring. Vid behandling av multiresistent tuberkulos (MDR-tbc) ska patienten betraktas som potentiellt smittsam till dess att sputumodlingskonversion uppnås. Kortare isoleringstid kan övervägas beroende på sociala och boendeförhållanden samt kliniskt svar på behandlingen, se [Multiresistent tbc, isolering](#). Beslut om isolering och upphävande av isolering ska tydligt dokumenteras med bl.a. datum för och bakgrund till beslutet.

Patienter med extrapulmonell tbc utan samtidig lung-tbc betraktas inte som smittsamma. Dock ska vårdpersonal vid åtgärder som medför risk för aerosolbildning, t.ex. högttrycksgenomspolning av dränage och fistlar från tuberkulösa abscesser, använda andningsskydd och rummet ska vara anpassat för luftburen smitta.

Vårdhygieniska aspekter vid bronkoskopi

Patienter med misstänkt lung-tbc som inte kan producera representativa sputumprover utreds fortsatt med inducerade sputa eller i vissa fall ventrikelsköljning, se [7 Diagnostik av tuberkulossjukdom](#). I de fall bronkoskopi behöver utföras skall skriftliga lokala skyddsrutiner finnas tillgängliga och tillämpas. Undersökningsrummet ska vara anpassat för luftburna infektioner.

Vårdrutiner

Personal som vårdar patienten ska använda ett andningsskydd (skyddsklass FFP3) och i övrigt tillämpa basala hygienrutiner. Arbetsgivaren ansvarar för att andningsskydden är individuellt tillpassningstestade för att säkerställa att de håller tätt, samt för att personalen är utbildade i och väl förtrogna med handhavandet av andningsskydd (1). Det föreligger, under dessa förutsättningar, inga hinder för att gravid eller immunsupprimerad personal vårdar patienter med misstänkt eller konstaterad tbc. Andningsskyddet är en personlig engångsartikel som inte ska återanvändas. Om andningsskyddet blir fuktigt eller smutsigt ska det bytas. Händerna ska desinfekteras efter att andningsskyddet tagits av. Om andningsskydd används vid operation ska det ha en övertäckt ventil.

Vistelse utanför vårdrum

Patient med misstänkt eller konstaterad smittsam tbc ska inte lämna vårdrummet för annat än undersökningar och behandlingar som måste utföras. Utomhusvistelse i anslutning till vårdrummet går bra.

Vid transport för undersökning på annan enhet, exempelvis röntgenundersökning, ska information om smittsamhet delges så att lämpliga skyddsåtgärder vidtas och risken att andra patienter exponeras minimeras. Patienten ska uppmanas att hosta i pappersnäsduk som sedan slängs i en avfallspåse. Att sätta munskydd på patienten kan övervägas vid svårigheter att använda pappersnäsduk. Transportpersonal behöver i regel inte använda andningsskydd under transporten.

Vid ambulanstransport av patient med smittsam/misstänkt smittsam tbc skall fönstret mellan vårdutrymmet och förarhytt vara stängt och vårdande personal ska använda andningsskydd. Patienten förses med engångsnäsdukar att hosta i och en avfallspåse att lägga dessa i.

Patientinformation

Patienten skall informeras om smittförebyggande åtgärder som att täcka munnen med engångsnäsduk vid hosta. Näsduken kastas i en avfallspåse varefter handdesinfektion genomförs.

Besökare

Begränsa antalet besök och avstyr att små barn och i övrigt infektiösa personer besöker den smittsamma patienten. Besökare ska informeras om aktuella smittskyddsåtgärder. Föräldrar till yngre barn med tbc behöver i regel inte bära andningsskydd vid besök på vårdrummet (MDR-tbc utgör undantag). Övriga besökare ska använda andningsskydd.

Städning

Städpersonal ska känna till isoleringsrutiner och hur man korrekt använder ett andningsskydd. Vid vistelse i vårdrummet hos patient med smittsam tbc ska städpersonal använda andningsskydd. Städning utförs med vanliga rengöringsmedel. Patientnära ytor desinfekteras med alkoholbaserat ytdesinfektionsmedel innehållande tensid. Slutstädning kan genomföras utan andningsskydd efter att cirka en timme passerat sedan patienten lämnat ett rum med 6 luftväxlingar/tim.

Tabell 1. Tid i minuter som krävs (baserat på luftväxlingar/timme) för att avlägsna luftburna mikroorganismer efter att en smittsam patient lämnat vårdrummet. Adapterat från CDCs rekommendationer [\(2\)](#)

Luftväxlingar/timme	99 % avlägsnat	99,9 % avlägsnat
2	138	207
4	69	104
6	46	69
12	23	35
15	18	28

Tvätt och avfall

Det finns ingen risk för smittöverföring från tvätt och avfall, för handläggning se lokala rutiner.

Dödsfall och obduktion

Vid obduktion av en avliden person med misstänkt eller konstaterad tbc ska godkända andningsskydd, skyddskläder och handskar användas. Skriftliga instruktioner för detta ska finnas utformade på obducerande enheter.

Ett flertal fall av smitta i samband med balsamering av person med tbc finns beskrivna (3). Om avliden person med konstaterad tbc genomgår balsamering bör personalen därför vidta åtgärder för att minska smittrisk och bära andningsskydd.

Patienter och personal och som utsatts för smittrisk

När det finns skäl att misstänka att patienter och/eller personal har exponerats för någon med smittsam tbc skall smittspårning genomföras (4). Vid denna bedömning tas hänsyn till ett flertal faktorer, som sammanlagd tid som spenderats med indexfallet, typ av kontakter, indexpatientens smittsamhet samt eventuella riskfaktorer för tbc-sjukdom hos den exponerade. Generellt krävs det nära och långvarig kontakt med smittsam tbc-patient för att reell smittrisk ska föreligga. Smittspårningen i indexpatientens hemmiljö kan ge viktig information om patientens eventuella smittsamhet. Mer information om tillvägagångssätt vid smittspårning kring index med låg- respektive högsmittsam tbc återfinns i Fohms publikation "Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos" (5).

Referenser

1. AFS 2023:11
2. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, CDC 2005.
3. Sterling TR, Pope DS, Bishai WR, Harrington S, Gershon RR, Chaisson RE. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from a cadaver to an embalmer. N Engl J Med. 2000 Jan 27;342(4):246-8.
4. Smittskyddslag (2004:168) 2)
5. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-for-preventiva-insatser-mot-tuberkulos/>

5. Pulmonell och pleural tuberkulos

Sammanfattning

- Lung-tbc är den vanligaste formen av tbc-sjukdom.
- Lung-tbc kan vara källa till smittspridning, speciellt vid förekomst av kaverner och/eller hög bakteriemängd i luftvägssekret.
- Hosta, feber och ofrivillig vikttnedgång är vanliga symtom vid lung-tbc, men många patienter kan uppvisa mild och ospecifik sjukdomsbild.
- Ett stort spektrum av radiologiska förändringar kan förekomma vid lung-tbc.
- Tuberkulös pleurit är en extrapulmonell form av tbc-sjukdom där bakteriologisk provtagning från pleuravätska ofta kan utfalla negativ.

Lung-tbc är den vanligaste manifestationen av tbc-sjukdom (ca 60 %), och i princip den enda form av tbc som är källa till smittspridning (1).

Symtom vid lung-tbc är varierande. Hos vissa personer kan symtom helt saknas, särskilt i tidiga skeden av sjukdomen. Respiratoriska symtom kan också vara sparsamma, och bilden domineras ibland av allmänsymtom som feber, vikttnedgång, nattliga svettningar och avtackling. Hosta är vanligt vid lung-tbc, både produktiv och icke-produktiv hosta förekommer. Blodtillblandning i sputa kan uppträda. Förutom allmänsymtom kan andra luftvägssymtom förekomma, t ex andningskorrelerade bröstsmärtor. Sådana smärtor indikerar ofta pleuralt engagemang. Inflammationsmarkörer som CRP och SR är ofta förhöjda, men normala värden utesluter inte tbc-sjukdom.

Fysikalisk undersökning kan hos många patienter vara tämligen normal och utan avvikande fynd vid lungauskultation. Bronkiellt andningsljud kan förekomma och tyder på konsolidering av lungparenkym. Lokaliserade ronki kan höras vid partiell bronkobstruktion (speciellt hos barn med intrathorakal lymfadenopati). Dämpat andningsljud kan tyda på pleuravätska.

Patogenetiskt kan olika typer av lung-tbc uppstå. Den "klassiska" formen av lung-tbc yttrar sig som parenkymförändringar i ovanloberna med kavernbildning, erosion av lungvävnad och perifer bronkstrukturer. Diffusa infiltrat av ospecifik karaktär (även i underloberna) är emellertid också vanliga, speciellt hos personer med nedsatt cellulärt immunförsvar (2). Det är viktigt att känna till att den radiologiska bilden vid lung-tbc inte är patognomon, och att ett stort spektrum av manifestationer förekommer (2). Förstoring av lymfkörtlar i hili och mediastinum ses ofta, ibland med förkalkningar. Ibland kan lung-tbc förekomma trots avsaknad av patologiska förändringar på lungröntgen (främst hos immunsupprimerade). Datortomografi (DT) är en mer känslig teknik.

Pleurit är en av de vanligaste manifestationerna av extrapulmonell tbc (3). I de flesta fall är pleurautgjutningen unilateral och uppträder som ett huvudsakligen inflammatoriskt fenomen med lymfocyt-dominans, där bakteriemängden i pleuravätska är låg. Bakteriologisk provtagning på pleuravätska utfaller därför ofta negativ (positiv diagnostik från pleuravätska har rapporterats i så låg grad som 15,5% (4)), och för att få material för diagnostik bör pleurabiopsi utföras vid tbc-misstanke. Pleuravätska är i typiska fall halmgult exsudat med lymfocyt-dominans, ofta med pH > 7,3, stegrat LD och protein och ibland sänkt glukos jämfört med serum (5). Adenosin Deaminas (ADA) är förhöjt i pleuravätska hos patienter med tbc pleurit (analyseras för närvarande i Göteborg). ADA kan vara ett diagnostiskt komplement framförallt i högendemiska länder men har mindre värde i lågendemiska länder då det stiger även vid andra tillstånd som till exempel empyem eller lymfom (5). Vid misstanke om tbc bör således pleurabiopsi prioriteras.

I mer ovanliga fall kan pleuralt engagemang bero på spridning från lung-tbc (eller hematogent) – bakteriemängden är då högre, och pleuravätskan kan då mer biokemiskt likna empyem (med neutrofiledominans och lägre pH). Bedömning avseende förekomst av lungengagemang bör göras hos alla personer med pleural tbc (liksom för övriga fall av konstaterad eller misstänkt tbc-sjukdom), speciellt med tanke på smittsamhet.

Referenser

1. Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, et al. Cavitary tuberculosis: the gateway of disease transmission. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):e117-e128. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30148-1.
2. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics.* 2017;37(1):52-72
3. Macías A, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Villar A, Tórtola T, Saborit N, Molina I. Epidemiology and diagnosis of pleural tuberculosis in a low incidence country with high rate of immigrant population: A retrospective study. *Int J Infect Dis.* 2019 Jan;78:34-38. doi: 10.1016/j.ijid.2018.10.005. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30449728.
4. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 2019;24(10):962-971
5. McNally E, Ross C, Gleeson LE. The tuberculous pleural effusion. *Breathe* 2023; 19:230143

PTLD – post-tuberkulös lungsjukdom

Post tuberculosis lung disease (PTLD) utgör olika typer av kvarstående lungskada, funktionsnedsättning och sjukdomstillstånd i lungan efter genomgången lungtuberkulos [1, 2]. Ju mer omfattande lungengagemang vid diagnos desto större är risken för kvarstående skador efter avslutad behandling och globalt uppskattas att över hälften av patienter med genomgången lungtuberkulos har någon grad av PTLD i efterförloppet, varav 10-15% bedöms som allvarlig sjukdom [2, 3]. Ökande uppmärksamhet och forskning kring PTLD har det senaste decenniet lett till ökad kunskap om patofysiologi, sjukdomsbild och omfattning men det saknas evidens för optimal utredning och handläggning, liksom enhetliga och tydliga definitioner för vidare klinisk forskning [1, 3, 4, 5]. I frånvaro av internationella riktlinjer har flera konsensusdokument och ämnessammanfattningar om rekommenderad utredning och handläggning publicerats [2, 4, 6, 7].

PTLD definieras kliniskt som förekomst av kronisk lungpatologi som beror åtminstone delvis på tuberkulos och som kan engagera luftvägarna med obstruktivitet eller bronkiektasier, lungparenkymet med kaverner eller fibrotisering – inklusive aspergillus-relaterad sjukdom, pleura med förtjockning eller blodkärl med pulmonell hypertension [1, 2]. Utredning för PTLD inkluderar symptomscreening, radiologi, syrgasmätning, fysiska belastningstest och lungfunktionsundersökning. Vårdprogrammet rekommenderar att patienter med genomgången lungtuberkulos ska bedömas vid behandlingsavslut och vid vidare uppföljning [4, 6, 7]. Även psykosociala och arbetslivsmässiga aspekter relaterat till resttillstånd och funktionsnedsättning efter genomgången tuberkulos kan behöva beaktas [4]. Inga studier har klarlagt optimal handläggning av PTLD men bronkdillaterande behandling vid obstruktivitet, lungrehabilitering inklusive fysisk träning, aktiv handläggning vid sekundärinfektioner och vaccination mot luftvägsinfektioner bedöms gynnsamma [2, 6, 7].

Tabell 1. På basen av nuvarande kunskapsläge rekommenderar vårdprogramgruppen bedömning av PTLD enligt tabell

Bedömning post-tuberkulös lungsjukdom (PTLD)	
Vid behandlingsavslut lungtuberkulos Primär bedömning	Radiologi
	Anamnes – muntligt eller formulär. Kvarstående luftvägssymptom, andfåddhet efterfrågas
	Klinisk bedömning
Fortsatt utredning om indikation på nedsatt lungfunktion	O2-saturationsmätning i vila och vid fysisk ansträngning, t.ex 6 minuters gångtest [8]
	Dynamisk spirometri – bör göras med och utan bronkdilatation
Vid uppföljning 6 - 12 mån efter behandlingsavslut	Förnyad bedömning via infektionsmottagning kan göras om lindriga symptom vid primärbedömningen
Remiss till lungklinik Vid behandlingsavslut eller vid uppföljning	Om tecken till permanent lungskada eller tydlig funktionsnedsättning rekommenderas vidare bedömning, behandling och uppföljning via lungklinik.

Referenser

1. Auld SC, et al. Pathogenesis of Post-Tuberculosis Lung Disease: Defining Knowledge Gaps and Research Priorities at the Second International Post-Tuberculosis Symposium. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Oct 15;210(8):979-993. doi: 10.1164/rccm.202402-0374SO. PMID: 39141569; PMCID: PMC11531093.
2. Meghji J, et al. Post-tuberculosis lung disease: towards prevention, diagnosis, and care. Lancet Respir Med. 2025 May;13(5):460-472. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00429-6. Epub 2025 Mar 22. PMID: 40127662.
3. Allwood BW, et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. Respiration. 2021;100(8):751-763. doi: 10.1159/000512531. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33401266.
4. Nightingale R, et al. Post-TB health and wellbeing. Int J Tuberc Lung Dis. 2023 Apr 1;27(4):248-283. doi: 10.5588/ijtld.22.0514. PMID: 37035971; PMCID: PMC10094053.
5. Gregory P Bisson et al. Post-tuberculosis lung disease: a case definition for use in research studies. Lancet Infect Dis 2025 Published Online November 10 2025 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00548-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00548-1)
6. Migliori GB, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2021 Oct 1;25(10):797-813. doi: 10.5588/ijtld.21.0425. PMID: 34615577; PMCID: PMC8504493.
7. Fumagalli G et al. StopTB Italia ODV. Post-tuberculosis lung disease: a guide for clinicians. Infection. 2025 Sep 25. doi: 10.1007/s15010-025-02645-2. Epub ahead of print. PMID: 40996670.
8. Matos Casano HA, Ahmed I, Anjum F. Six-Minute Walk Test. [Updated 2025 Jul 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576420/>

Hemoptys hos patient med tuberkulos

Hemoptys (blod från nedre luftvägarna) är en av de komplikationer som kan drabba patienter med lung-tbc. Allvarlighetsgraden kan variera från blodtillblandat slem till livshotande blödning, men det sistnämnda är mycket ovanligt sedan läkemedelsbehandling mot tbc infördes. Det är oftast individer med pågående behandling mot lung-tbc, både de med och utan kaverner, som drabbas av hemoptys, men det kan även komma efter avslutad behandling ([1, 2](#)).

Den vanligaste bakomliggande orsaken till blödning vid tbc-sjukdom är den vävnadsskada som drabbar lungorna inklusive närliggande blodkärl som orsakas av det inflammatoriska svaret mot mykobakterierna. Tbc är en vävnadsdestruktiv sjukdom som ofta läker ut med bronkiektasier och hålrum i lungparenkymet, så kallade kaviteter. Här etablerar sig gärna sekundära infektioner som kan ge upphov till hemoptys, till exempel aspergillom.

Handläggning hemoptys:

Liten hemoptys

En mindre mängd blod i upphostat slem såsom strimmor av blod i sputum är inte oroande, särskilt inte om tbc-behandling har påbörjats.

- Lugna patienten.
- Ge eventuellt hostdämpande läkemedel.

Större hemoptys

Om patienten hostar rent färskt blod i större mängder (teskedsviss) bör hen läggas in för observation. Beställ akut DT thorax med angiografi.

- Ge tranexamsyra (Cyklokapron®) 500 mg 2 x 3 per oralt eller intravenöst

Livshotande hemoptys

Patienter med stora hemoptyser måste hanteras skyndsamt för att hitta och kunna åtgärda källan till blödningen. Vid massiv hemoptys kan patienten vara allmänpåverkad (takypné, takykardi, hypotoni, användning av accessorisk andningsmuskulatur eller cyanos). Svårighetsgraden av hemoptysen går inte att bedöma med patientens Hb eller hematokrit eftersom det som är potentiellt livshotande är kvävning och inte blodförlust.

- Sedvanligt akut omhändertagande: säkerställ fria luftvägar, kalla på narkosläkare, se till att patienten har intravenösa infarter med mera.
- Lägg patienten i sidoläge. Om det framgår vilken lunga som blöder ska patienten ligga med den lungan nedåt för att skydda den icke-blödande lungan (blodläckage till den icke-blödande lungan kan försämra gasutbytet genom att blockera luftvägarna eller fylla alveolerna med blod).
- Höj huvudändan om patientens blodtryck tillåter detta.
- Kontrollera Hb, TPK, INR/PK och APTT akut samt prover inför blodtransfusion (blodgruppering och BAS-test).
- Gör akut DT thorax (om möjligt).
- Ge blödningshämmande läkemedel intravenöst, till exempel tranexamsyra (Cyklokapron®) 100 mg/ml, 5 –10 ml x 2-3 ([3](#)).

- Sätt ut eller reversera antikoagulantia om möjligt.
- Fatta beslut om man ska gå vidare med intensivvård och kirurgi, om hemoptysen inte avstannar.

Vidare handläggning avgörs av hur stabil patienten är samt vilka diagnostiska metoder som finns tillgängliga. Kontakta lungläkare och koagulationsspecialist. Narkosläkare är alltid inblandade i handläggningen av dessa patienter. Thoraxkirurger och/eller interventionsenhet på röntgen kopplas in där dessa finns liksom kärlkirurg.

DT-thorax med angiografi beställs akut. Den kan bidra till att lokalisera en eventuell blödningskälla, men den kan även ge information om onormala fynd i mediastinum eller lungvävnaden som bronkiektasier. Om blödningen fortsätter kan man kontakta interventionsenheten på röntgen för eventuell akut embolisering.

Bronkoskopi i akutskedet kan utföras för att säkra luftvägarna genom att suga rent och ta bort koagler. Detta görs på IVA med intuberad, sövd patient, men kan provocera en ny blödning och ska därför inte göras i oträngt mål. Om patienten är respiratoriskt stabil är det oftast bättre att vänta med bronkoskopi tills blödningen avstannat.

På så sätt kan blödningskällan lokaliseras och endobronkiell intervention utföras med diatermi av synlig blödningskälla, ballongavstängning av blödande lungsegment samt borttagning av stora koagler med kryoprob kan bli aktuellt.

Akut kirurgi (vanligen lobektomi) kan bli nödvändigt i sista hand.

Referenser

1. Johnston H, Reisz G. Changing spectrum of hemoptysis. Underlying causes in 148 patients undergoing diagnostic flexible fiberoptic bronchoscopy. *Arch Intern Med* 1989;149(7):1666.
2. McGuinness G, Beacher JR, Harkin TJ, Garay SM, Rom WN, Naidich DP. Hemoptysis: prospective high-resolution CT/bronchoscopic correlation. *Chest* 1994;105(4):1155.
3. Gadre A, Stoller JK. Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Review. *Clin Pulm Med* 2017;24:69-74

6. Extrapulmonell tuberkulos

Sammanfattning

- Extrapulmonell tbc (tbc utanför lungparenkymet) är vanligare hos barn, unga vuxna och vid nedsatt immunförsvar
- Malignitet är en viktig differentialdiagnos
- Lungradiologi skall alltid göras då 30% av all extrapulmonell tbc även har lungengagemang
- Provtagning med odling, PCR, PAD och radiologi från relevant lokal
- Extrapulmonell tuberkulos behandlas med samma läkemedel som lung-tbc. Tuberkulos i CNS behandlas i regel i 9-12 månader.

Extrapulmonell tbc definieras som tbc utanför lungparenkymet. Risken är förhöjd hos barn och personer med nedsatt immunförsvar, men extrapulmonell tbc förekommer även vid normalt immunförsvar. Den rapporterade förekomsten av extrapulmonell tbc i olika länder varierar mellan 8 % och 30 % av totala antalet tbc-fall. Sverige hör till de länder som diagnostiserar och rapporterar störst andel extrapulmonell tbc (1). Symtomen avgörs av lokaliseringen. Ibland förekommer allmänsymtom som feber, nattsvettningar och viktnedgång. Tbc har kallats ”den store imitatören” och är differentialdiagnos till många olika sjukdomar. Till exempel ska tbc övervägas vid malignitetsutredning eller utredning för inflammatorisk sjukdom hos personer som misstänks ha exponerats för tbc eller har ursprung i ett land med hög tbc-förekomst, särskilt om patienten är ovanligt ung för att drabbas av respektive malignitet (i till exempel blindtarm, bukspottskörtel, ovarier). Omvänt är det viktigt att tänka på att personer som kommer från länder som är högendemiska för tbc också drabbas av andra sjukdomar. Mikrobiologisk diagnos erhålls i första hand genom biopsi för odling, PCR och PAD. Det är mycket viktigt att få representativt material i tillräcklig mängd. Pinnprov är otillräckligt, och ska inte användas om det är möjligt att få provmaterial på annat sätt. Lungröntgen ska alltid utföras vid tbc-utredning för att utesluta ev smittsam tbc. Ytterligare radiologiska undersökningar såsom datortomografi är ofta av värde. Hos immunokompetenta personer med normal lungröntgen och avsaknad av luftvägssymtom behövs i regel ingen bakteriologisk provtagning från luftvägssekret.

Pleurit behandlas i kapitel 5 [Pulmonell och pleural tbc](#).

Lymfkörteltuberkulos

Lymfkörtel-tbc är den vanligaste formen av extrapulmonell tbc, och kan uppträda såväl i samband med primärinfektion som vid senare insjuknande. Cervikal och intrathorakal körtel-tbc är de vanligaste formerna, men samtliga körtelstationer kan drabbas (2, 3). Körtlarna växer långsamt och är oftast fasta och inte ömmande eller värmeökade (så kallad kall abscess). Konglomerat av körtlar är vanligt. I avsaknad av andra symtom är det vanligt att körtlarna har funnits i flera veckor till månader (ibland år) innan diagnosen ställs. Så småningom kan abscesser bildas. Mindre än hälften av patienterna har allmänsymtom. Lungengagemang ses hos ungefär en tredjedel (4). Viktiga differentialdiagnoser är lymfom, andra maligna sjukdomar, sarkoidos, icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM), tularemi, brucella och bartonella där de fem sistnämnda också ger granulomatös inflammation. Fin nålspunktion ger ofta för lite material för diagnostik, och mellannålsbiopsi eller körtelextirpation är att föredra för odling, PCR och PAD. Endobronkial ultraljudstyrd transbronkiell nålaspiration (EBUS-TBNA) kan användas vid förekomst av intrathorakala körtlar.

Skelettuberkulos

Skelett-tbc debuterar ofta cirka 1–3 år efter smittotillfället, men kan också utvecklas flera år senare. Vanligast är spondylit, följt av tbc i vikt bärande leder och extraspinal osteomyelit (5). Diagnosen av tuberkulös spondylit dröjer ofta många månader efter debut av smärta som först är intermittent, så småningom blir konstant och kan vara svår. Spondyliten börjar ofta i kotans främre del med vanligaste lokalisering i bröstryggens nedre hälft och ländryggen (6). Infektionen sprids till angränsande kotor via det främre longitudinella ligamentet. Ofta omfattas flera kotor, ibland med mellanliggande kotor som inte påverkats, medan intervertebraldiskerna i regel drabbas först i ett senare skede (7). Sent insatt behandling kan leda till gibbusbildning (anterior kotkollaps (Potts sjukdom)) och paraplegi. Sekvestrar kan bildas, liksom abscesser i psoasmuskeln och paraspinalt.

Tbc i leder manifesteras typiskt som monoartrit, oftast höft eller knä, med långsamt progredierande smärta, ledsvullnad och nedsatt rörlighet. Abscesser och fistlar kan utvecklas. Radiologiska fynd är ospecifika med mjukdelssvullnad, lednära osteopeni, minskad ledspringa och subkondrala erosioner. Extraspinal osteomyelit drabbar oftast femur, tibia och handens och fotens ben (8). Tillståndet debuterar ofta som lokal smärta, och kan vara svårt att radiologiskt skilja från till exempel malignitet, benign tumör, bencysta, fraktur, beninfarkt och andra bakteriella infektioner. Långvarig fistulering stärker misstanken om tuberkulos som orsak. Engagemang av omliggande strukturer kan leda till komplikationer som karpaltunnelsyndrom och tenosynovit.

Radiologisk undersökning bör göras vid utredning av skelett-tbc. Vid misstanke om spondylit rekommenderas magnetröntgen (MR) av hela ryggen. Vid kronisk osteomyelit räcker ofta slätröntgen som radiologisk undersökning. MR har hög sensitivitet, men lägre specificitet. DT är bra för att kartlägga utbredning samt eventuella sekvestrar och abscesser. Mikrobiologisk diagnos erhålls genom grovnålsbiopsi och/eller biopsi av abscess. Debridering bör göras vid osteomyelit. Vid spondylit kan kirurgisk behandling bli aktuell vid terapivikt, neurologisk påverkan, instabilitet eller gibbusbildning (Potts sjukdom).

Buktuberkulos

Buk-tbc kan drabba alla bukens organ som gastrointestinalkanalen, mesenteriska lymfkörtlar, peritoneum, lever, bukspottskörtel, mjälte eller binjurar. Den uppstår oftast genom hematogen spridning, men kan även orsakas av nedsväljning av tbc-bakterier från sputum, intag av kontaminerad föda eller spridning från närliggande organ (9). I utredningen ingår tre tbc-prov (odling och PCR) från faeces och DT. Endoskopi med odling och PCR på biopsi bör genomföras vid misstanke om tbc i magtarmkanalen, och om representativ odling inte kunnat säkras från andra lokaler, laparoskopi eller laparotomi för inspektion och DT- eller ultraljudsledda biopsier.

Vanliga symtom vid tuberkulös enterit är buksmärta, diarré, vikt nedgång och feber. Allmänsymtom är vanliga. Blödning från tarmen kan förekomma, liksom symtom på komplikationer i form av obstruktion eller perforation (9). Buken kan vara öm vid palpation, ibland kan en resistens palperas, och det kan också förekomma fissurer, fistlar och abscesser. Ileocekalregionen är oftast drabbad och inflammatorisk tarmsjukdom är en viktig differentialdiagnos, i synnerhet Mb Crohn som också uppvisar granulomatös inflammation vid PAD (9, 10). Risken för peritonit är förhöjd vid hiv-infektion, levercirros, ovarial-tbc och peritonealdialys (11). Symtomen börjar ofta med långsam debut av ascites, buksmärta och feber. Ascitesvätskan är ett exsudat med lymfocyt dominans, men dominans av neutrofila leukocyter kan förekomma. Laparoskopi med biopsi från peritoneum ger betydligt större diagnostiskt utbyte än odling från ascitesvätska.

Urogenital tuberkulos

Urogenital tbc orsakas av hematogen spridning till njurparenkymet och kan ligga latent i många år för att ibland aktiveras och spridas vidare (12). På grund av den långa inkubationstiden drabbas barn och tonåringar sällan av urogenital tbc. Vanlig debutålder är 20-40 år. Tbc-bakterier kan också spridas hematogent direkt till genitalia. Odling för mykobakterier av tre dagars morgonurin ger oftast diagnosen vid tbc i urinvägarna (13). Vid genital tbc ska odlingar också göras på morgonurin, men ofta krävs även biopsi med hjälp av cystoskopi, laparoskopi eller laparotomi för odling, PCR och PAD för diagnos. Ultraljud eller DT bör utföras som ett led i utredningen (14, 15). Tbc i njurar och övriga urinvägar är ofta asymtomatisk initialt och kan då visa sig som steril pyuri med eller utan mikroskopisk hematuri. Debutsymtom kan vara dysuri, flanksmärta eller makroskopisk hematuri (13, 16). Uretärstenos, hydronefros och njursvikt kan uppträda.

Manlig genital tuberkulos kan engagera prostata, sädesblåsor, epididymis och testiklar. Njurengagemang är vanligt. Ett vanligt debutsymtom är en resistens i scrotum. Oligospermi är vanligt och kan bli bestående, och ibland diagnostiseras tbc i samband med infertilitetsutredning. Fistulering stärker misstanken om tbc. Bland differentialdiagnoser märks malignitet, andra bakteriella infektioner, idiopatisk granulomatös orkit, lepra, sarkoidos, svampinfektioner och NTM (17). Tbc i kvinnliga genitalia börjar i endosalpinx och kan spridas till peritoneum, endometriet, ovarierna, cervix och vagina (16). Vanliga debutsymtom är bäckensmärta, infertilitet och vaginal blödning. Senare kan symtom som ascites tillkomma. Differentialdiagnoser är bland andra annan bakteriell infektion, ektopisk graviditet, endometrios, cancer, appendicit, syfilis, Crohns sjukdom, schistosomiasis och amöbiasis (15). Tumörmarkören CA125 som används vid utredning av ovarialcancer kan vara positiv vid tbc.

Tuberkulös perikardit

Tuberkulös perikardit utvecklas genom spridning från närliggande organ (mediastinala lymfkörtlar, lungor, ryggrad eller sternum) eller vid disseminerad sjukdom och kan uppträda både tidigt efter smittotillfället och senare. Debuten kan vara akut eller smygande med symtom som bröstsmärta, dyspné och ankelödem. Hjärtförstoring, takykardi, gnidningsljud, pulsus paradoxus och fyllda halsvener kan förekomma (18). Allmänsymtom är vanliga (19). Diagnosen ställs genom UKG med bild av fibrinös perikardit och odling, eventuellt även DT och MR (19, 20). Odling blir oftare positiv från perikardbiopsi, än om man bara odlar från perikardvätska (18). Tillståndet kan trots adekvat behandling utvecklas till restriktiv perikardit och till tamponad (20). Steroidbehandling rekommenderas för att minska risken för restriktiv perikardit, se avsnitt i kapitel 8 [Tuberkulosbehandling](#). Ibland blir det nödvändigt att genomföra perikardektomi (21).

Hudtuberkulos

Hud-tbc kan uppstå dels genom direkt inokulering utifrån, dels genom spridning från närliggande organ, hematogent eller lymfogent. En tredje form är så kallade tuberkulider (Bazins sjukdom – erytema induratum), som sannolikt orsakas av en överkänslighetsreaktion mot tuberkulosantigen. Hudförändringar kan även uppträda efter BCG-vaccination, till exempel i form av lupus vulgaris, se kapitel 16 om [BCG-infektioner](#) (22). Hudförändringarna vid kutan tbc kan se ut på många olika sätt, till exempel inflammatoriska papler, vårtor, suppurativa noduli och kroniska sår. De kan likna många andra tillstånd som bakteriella abscesser, malignitet, psoriasis, hidradenit, diskoid lupus erytematosus, histiocytos, sporotrikos, actinomykos, leishmaniasis, lepra, NTM, mycetom och erytema nodosum (23, 24). När man misstänker hud-tbc så bör man ta biopsi för PCR och odling samt PAD i separat provtagningsrör. Vid vissa former finns det tillräckligt mycket bakterier för att de ska kunna påvisas vid mikroskopi, medan antalet bakterier vid andra former kan vara så få att de är svåra att odla

fram (24). Behandlingen är densamma som för andra former av tbc, även tuberkulider svarar på sedvanlig behandling. För vissa former av hud-tbc kan kirurgi vara indicerad (22).

Larynxtuberkulos

Larynx-tbc är en smittsam form av tbc och uppstår oftast genom spridning från lungorna, men kan sannolikt även orsakas av primär smitta av larynx liksom av hematogen spridning. Heshet är ofta debutsymtom och kan förekomma under flera månader innan diagnos ställs. Andra vanliga symtom är sväljningssvårigheter, sväljningssmärta och hosta (26, 27). Vid utbredda lesioner förekommer dyspné (27). Biopsi bör göras för odling och PAD. Den endoskopiska bilden varierar och tillståndet kan förväxlas med cancer (27).

Tuberkulös meningit och tuberkulom

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) är en sällsynt men viktig orsak till CNS-infektion. Diagnostiken är svår med mycket varierande klinisk bild, vilket gör att symtombilden har likheter med många andra sjukdomar. Det typiska meningitinsjuknandet med huvudvärk, kräkning, feber, nackstyvhet och ljuskänslighet saknas också ofta och det är istället vanligare att symtomen startar med en period av allmän trötthet, apati och matleda (28, 29). I en studie från 1956 av 205 barn med tuberkulös meningit (TBM) var debut-symtomen i endast 28 % av fallen huvudvärk, 25 % hade kräkning och 13 % hade feber (30). Efterhand ökar andelen typiska meningitsymtom men vid inläggning av patienterna i ovanstående studie var endast 9 % av barnen ljuskänsliga. Vid diagnostillfället hade ca 50 % av patienterna lungförändringar.

Laboratoriediagnostiken är också behäftad med svårigheter och i många fall är cerebrospinalvätska (csv)-fynden svårtolkade, se [tabell 1 i kapitel 7 om diagnostik](#), och odlingar och andra diagnostiska metoder kan vara negativa. Behandlingsstarten blir därför ofta fördröjd vilket försämrar prognosen.

Enligt internationell litteratur brukar man dela in TBM i tre olika stadier:

- stadium I har ospecifika symtom såsom allmän sjukdomskänsla enligt ovan
- stadium II kan meningism, letargi och mindre neurologiska bortfallssymtom, t.ex. kranialnervspares förekomma
- stadium III karakteriseras av generella krampanfall, större neurologiska bortfallssymtom och koma. Prognosen är starkt korrelerad till i vilket stadium sjukdomen upptäcks (31).

I Sverige ses TBM numera oftast som en reaktiverad latent tbc hos vuxna med eller utan immunhämmande behandling. Risken för reaktivering ökar vid immunhämning betingat av ålder, graviditet, vid behandling med kortison, TNF-alfa-hämmare eller annat immunhämmande tillstånd eller behandling. Hivinfektion utgör den viktigaste riskfaktorn globalt.

Enligt Folkhälsomyndighetens tbc-statistik rapporterades 315 fall av tbc-sjukdom 2024 varav sex hade tbc i CNS (1,9 %). Fem var odlingsverifierade, tre i likvor och två i luftvägsprov med en klinisk bild av CNS-engagemang.

Patogenes och klinisk bild

Vid en primär tbc-infektion sker en utsädd av Mtb till olika delar av kroppen antingen som del i en explosiv utsädd av små grynstora tuberkler såsom vid miliär tuberkulos, eller vanligare såsom etablerandet av ett fåtal subkliniska foci där bakterierna kan ligga latent, inbäddade i granulom. I hjärnan brukar dessa granulom (Rich foci) vara belägna subarachnoidalt på hjärnytan och vid reaktivering sprids bakterierna intratekalt med åtföljande inflammatorisk reaktion och meningitsymtom. Ofta startar denna reaktion i närheten av fissura Sylvii med

påverkan på basala cisternerna, hjärnstam och cerebellum. Den exakta mekanismen för hur Mtb når CNS är ännu inte helt klarlagd. Mtb antas passera blodhjärnbarriären genom transcytos, paracytos eller i fagocyterande immunceller efter hematogen spridning [\(32\)](#).

Olika patogenetiska processer skapar de flesta neurologiska symtom;

1. Meningit med ett inflammatoriskt exsudat som kan obstruera likvorflödet och orsaka hydrocefalus
2. Granulom som sammansmälter till tuberkulom eller abscesser av varierande storlek, oftast relativt små
3. Vaskulit som kan ge upphov till hjärninfarkt.

Dessutom kan man i mer ovanliga fall se en diffus cerebral encefalopati utan meningitsymtom. Fokala neurologiska symtom är också relativt vanliga med bland annat kranialnervspåverkan, övervägande i 3:e och 5:e kranialnerverna och i ca 10 % hemiplegi eller parapares [\(31\)](#).

Tuberkulom

När tuberkelerna (Rich foci) förstöras utan att rupturera subarachnoidalt kan tuberkulom uppkomma. Dessa är oftast relativt små, 0,5–5 cm, och kan finnas spridda i alla delar av parenkymet. Histologiskt består de av ett kroniskt granulom som så småningom kan likvifieras centralt. Vätskan brukar vara halmgul utan större grad av inflammation till skillnad mot tuberkulös hjärnabscess som är en mer ovanlig manifestation där pus och levande tuberkelbakterier omges av en tjock kapsel utan tydligt granulom [\(33\)](#).

Tuberkulom kan förekomma tillsammans med klinisk TBM men det är också vanligt att de påträffas som enstaka eller multipla tumörliknande förändringar vid neuroradiologiska undersökningar i samband med diverse olika neurologiska symtom utan tecken till meningit. Generella symtom såsom feber och anorexi, och inflammationsbild i prover kan helt saknas. Ofta kan csv vara normal eller endast visa lätta reaktiva förändringar utan påvisbara bakterier. Epileptiska kramper eller neurologiska bortfallssymtom kan vara det som startar en diagnostisk process.

Den radiologiska bilden kan primärt tolkas såsom hjärntumör och diagnosen fastställs genom hjärnbiopsi som visar granulom. Odling och PCR från dessa förändringar kan ge specifik diagnos och vid mikroskopi kan i sällsynta fall syrafasta stavar påvisas men det förekommer att den mikrobiologiska undersökningen blir helt negativ. Epidemiologi och andra tecken på tuberkulos såsom typiska lungförändringar och kraftigt positiv PPD eller IGRA kan styrka diagnosen.

Vid klinisk misstanke bör empirisk behandling startas med standardbehandling för TBM förutsatt att det inte framkommer tecken på resistens. Ett problem i detta sammanhang är att tuberkulomen ofta kan förstöras och andra symtom såsom epilepsi och bortfallssymtom kan förvärras under de första månaderna trots adekvat behandling. Dessa symtom kan mildras med kortikosteroider som bör ges i dessa fall. Utvärdering av behandlingen bör därför inte ske för tidigt, och om ingen alternativ diagnos framkommer rekommenderas att behandlingen fortsätter i hela sin längd. När det gäller tuberkulom brukar alltid minst 12 månaders behandling behövas. Behandlingen kontrolleras med DT- eller MRT-hjärna varannan till var tredje månad.

Disseminerad tuberkulos och miliär tuberkulos

Disseminerad tbc definieras som tbc-sjukdom som involverar två eller fler icke-närliggande organ. Lungorna är ofta involverade vid disseminerad tbc [\(34\)](#) och symtom från lungorna kan förekomma, liksom olika fokalsymtom

beroende på vilka organ som är involverade. Utredning inklusive mykobakterieodlingar genomförs som för respektive drabbat organ. I synnerhet vid feber kan bakterier ibland hittas vid odling från blod och benmärg.

Miliär tbc är en form av disseminerad tbc som alltid involverar lungorna och syftar språkligt på tbc med specifikt utseende på lungröntgen med små noduli sprida över lungfälten (miliium = hirsorn på latin), men används ibland felaktigt om all spridd tbc. CNS-engagemang förekommer hos cirka en tredjedel av alla med miliär tbc varför lumbalpunktion och oftalmoskopi alltid bör göras vid utredning av miliär tbc.

Spädbarn har mycket stor risk att drabbas av disseminerad tbc under de första månaderna efter smittotillfället, men disseminerad tbc kan även uppträda efter lång tid, i synnerhet vid nedsatt immunförsvar (34).

Debutsymtomen kan vara diffusa med avtackling och kan omfatta feber, nattsvettningar, aptitlöshet och viktnedgång.

Ögontuberkulos

Okulära manifestationer drabbar en mindre andel av patienter med tbc. Samtliga av ögats strukturer kan drabbas, men den vanligaste manifestationen är en uveit som omfattar åderhinnan (bakre uveit), ciliarmuskeln och/eller regnbågshinna (främre uveit), eller samtliga delar av druvhinnan (pan-uveit). Genesen till tuberkulös uveit antas vara aktiv infektion i ögat från en hematogen utsädd av bakterier, alternativt ett inflammatoriskt tillstånd orsakat av tbc i annan del av kroppen. Misstanken väcks vanligen då ögonläkare, vid fundoskopisk undersökning av patient med synpåverkan, finner fynd som inger misstanke om okulär tbc. Diagnosen vilar således på bedömning av erfaren ögonläkare som även har god kännedom om differentialdiagnoser, som till exempel sarkoidos, syfilis, toxoplasmos, multifokal- samt serpiginitis korioiretinit. Vid osäkerhet bör diskussion i första hand föras med nationell uveit-expertis. Ett positivt TST och/eller IGRA samt lungröntgenfynd talande för tidigare tbc-exponering eller aktiva förändringar stärker misstanken. Definitiv diagnos av intraokulär tbc fastställs sällan genom positiv mikrobiologisk diagnostik eftersom mikroskopi, odling och/eller PCR-diagnostik av provtagningsmaterial har låg sensitivitet då utbytet oftast är mycket sparsamt samt att diagnostik av material från ögat är riskabelt (35, 36). Den presumtiva diagnostiken vilar därför på kliniska fynd i kombination med epidemiologiska data, radiologiska fynd och immunoreaktiva tester (positiv IGRA och/eller TST). En internationell expertgrupp, Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group (COTS), har publicerat kriterier för diagnostik och behandling av intraokulär tuberkulos med fokus på uveit (37).

Rekommenderad tbc-behandling vid ögon-tbc är i allmänhet densamma som vid lung-tbc med undantaget att myambutol i allmänhet bör undvikas på grund av risken för optikusneurit. Tillägg av steroider kan vara aktuellt, speciellt vid makulanära förändringar som hotar synen.

Referenser

1. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report 2019 2019 [Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/].
2. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):555-62.
3. Ganchua SKC, White AG, Klein EC, Flynn JL. Lymph nodes-The neglected battlefield in tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2020;16(8):e1008632.
4. Bruzgielewicz A, Rzepakowska A, Osuch-Wojcikewicz E, Niemczyk K, Chmielewski R. Tuberculosis of the head and neck - epidemiological and clinical presentation. *Arch Med Sci*. 2014;10(6):1160-6.
5. Tuli SM. General principles of osteoarticular tuberculosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2002(398):11-9.
6. Joseffer SS, Cooper PR. Modern imaging of spinal tuberculosis. *J Neurosurg Spine*. 2005;2(2):145-50.
7. Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: a review. *J Spinal Cord Med*. 2011;34(5):440-54.
8. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *Radiographics*. 2019;39(7):2023-37.
9. Rasheed S, Zinicola R, Watson D, Bajwa A, McDonald PJ. Intra-abdominal and gastrointestinal tuberculosis. *Colorectal Dis*. 2007;9(9):773-83.
10. Jadvar H, Mindelzun RE, Olcott EW, Levitt DB. Still the great mimicker: abdominal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(6):1455-60.
11. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(7):989-99.
12. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
13. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):377-90.
14. Figueiredo AA, Lucon AM, Arvellos AN, Ramos CO, Toledo AC, Falci R, Jr., et al. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. *Eur J Radiol*. 2010;76(2):246-57.
15. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis - epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019;16(10):573-98.
16. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med*. 1977;63(3):410-20.
17. Yadav S, Singh P, Hemal A, Kumar R. Genital tuberculosis: current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):222-33.
18. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):954-61.
19. Chang SA. Tuberculous and Infectious Pericarditis. *Cardiol Clin*. 2017;35(4):615-22.
20. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation*. 2005;112(23):3608-16.
21. López-López JP, Posada-Martínez EL, Saldarriaga C, Tuberculosis and the Heart. *J Am Heart Assoc*. 2021 Apr 6;10(7):e019435. doi: 10.1161/JAHA.120.019435.
22. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(5):319-28.
23. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - part I. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):219-28.
24. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gómez WE, Gotuzzo E, et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2018;32(1).
25. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment - part II. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):545-55.
26. Kurokawa M, Nibu K, Ichimura K, Nishino H. Laryngeal tuberculosis: A report of 17 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(4):305-10.
27. Reis JG, Reis CS, da Costa DC, Lucena MM, Schubach Ade O, Oliveira Rde V, et al. Factors Associated with Clinical and Topographical Features of Laryngeal Tuberculosis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153450.
28. Parsson M. Tuberculous Meningitis, A Handbook for Clinicians. Oxford University press, 1988.
29. Peng X, Wang X, Liu Y, Yang H, Yang H, Feng G, Guo Y, Li H, Lu J. Epidemiological Characteristics and Disease Burden of Tuberculous Meningitis in Hospitalized Children in China: A Nationwide Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2025 Feb 17;15(1):27. doi: 10.1007/s44197-025-00358-1. PMID: 39961946; PMCID: PMC11832963.
30. Illingworth RS. Miliary and meningeal tuberculosis; difficulties in diagnosis. *Lancet*. 29;271(6944):646-9, 1956.
31. Wilkinson RJ, Rohlwin U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE et al. Tuberculosis meningitis. *Nature reviews Neurology*, 13:581-598, 2017.
32. Barnacle JR, Davis AG, Wilkinson RJ. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculous meningitis. *Front Immunol*. 2024 Jan 9;14:1326651. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326651. PMID: 38264653; PMCID: PMC10803428.

33. Cresswell FV, Te Brake L, Atherton R, Ruslami R, Dooley KE, Aarnoutse R, et al. Intensified antibiotic treatment of tuberculous meningitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Nov 24. doi: 10.1080/17512433.2019.1552831
34. Meira L, Chaves C, Araujo D, Almeida L, Boaventura R, Ramos A, et al. Predictors and outcomes of disseminated tuberculosis in an intermediate burden setting. *Pulmonology*. 2019;25(6):320-7.
35. Gonzalo G. Alvarez Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges *International Journal of Infectious Diseases* (2009) 13, 432—435
36. Shakarchi FI. Ocular tuberculosis: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015 Nov 26;9:2223-7. doi: 10.2147/OPTH.S65254. PMID: 26648690; PMCID: PMC4664543.
37. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, Barisani-Asenbauer T, McCluskey P, Agarwal A, Kempen JH, Gupta A, Smith JR, de Smet MD, Yuen YS, Mahajan S, Kon OM, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2021 Feb;128(2):277-287. doi: 10.1016/j.opht.2020.06.052. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603726.

7. Diagnostik av tuberkulossjukdom

Sammanfattning

- Diagnostik av tbc bör ske på eller i nära samarbete med infektions- eller barnmedicinsk specialistklinik.
- Luftvägsprover för mykobakterier ska inom vården tas på rum avsedd för luftburen smitta och personal ska använda andningsskydd.
- Mikrobiologisk diagnostik av tbc bör som regel omfatta både mikroskopi, PCR och odling.
- Odling är känsligast men tar 2-4 veckor till positivt respektive 6-8 veckor till negativt svar. Mikroskopi och PCR är snabbare (oftast 1-2 dagar), men med sämre känslighet (ca 50 % respektive ca 70-95 % på luftvägsprover jämfört med odling).
- PCR kan ge ett tidigt svar på förekomsten av de vanligaste resistensmutationerna mot rifampicin och isoniazid.
- Vid diagnostisk punktion är det viktigt att ansvarig läkare försäkrar sig om att den som utför ingreppet vet hur materialet skall hanteras då det ofta är aktuellt både med PAD och annan mikrobiell diagnostik. Generellt utförs tbc-diagnostik på material i separat sterilt rör utan tillsatser.
- Vid misstanke om extrapulmonell tbc är biopsimaterial att föredra pga ökad känslighet jämfört med punktat. Biopsi medger också histopatologisk undersökning vilket kan bidra till diagnostiken.
- Radiologisk utredning med lungröntgen skall utföras även vid extrapulmonell tbc.
- Trots omfattande provtagning kan inte alltid mikrobiologisk bekräftelse ske, utan diagnosen får då baseras på PAD, radiologi och klinisk bild.

Mikrobiologisk diagnostik vid aktiv tuberkulos

Diagnostik av tbc bör ske på eller i nära samarbete med infektions- eller barnmedicinsk specialistklinik. Luftvägsprover för mykobakterier ska tas på rum avsedd för luftburen smitta och personal ska använda andningsskydd. Vid extrapulmonella lokaler krävs dessa rutiner enbart om provtagningen innebär aerosolbildning ex högtrycksgenomspolning av tuberkulösa abscesser men inte vid provtagning av urin, feces eller biopsier. På remiss från infektions- eller barnklinik kan eventuellt sputumprover tas i hemmet och lämnas in via vårdcentral eller provtagningscentral.

Vid mikrobiologisk diagnostik av tbc-sjukdom utförs som regel mikroskopi, molekylärbiologisk analys (PCR) och odling på samma prov ([Tabell 1](#)). Mtb-bakterier förekommer ofta i låga mängder och därför koncentreras proverna på laboratoriet inför mikroskopi som trots detta har låg känslighet (ca 50 %) jämfört med odling. Mikroskopi är i första hand relevant för luftvägsprover då det utgör basen för smittsamhetsbedömning. Fluorescensfärgning med auramin har ersatt den traditionella Ziehl-Neelsen-färgningen vilket underlättar mikroskopiavläsningen ([1](#)).

Molekylärbiologisk diagnostik av Mtb-komplexet med PCR är känsligare än mikroskopi (ca 70-95% i luftvägsprov beroende på metod) och ger snabbare svar än odling ([1, 2](#)). Kombinationen positiv mikroskopi och negativ PCR för Mtb-komplexet innebär med hög sannolikhet att det rör sig om NTM. De flesta PCR-metoder som används i rutinbruk för Mtb är kommersiella och baseras på realtids-PCR, har varierande prestanda och vissa av dem ger en semi-kvantitativ nivå baserat på Ct-värde (cycle of threshold) som omvänt korrelerar till mängd bakterie-DNA ([3](#)). Allmänt gäller också att PCR-metodiken liksom mikroskopi inte kan skilja mellan döda och levande bakterier och bör därför inte analyseras i uppföljande prov då just PCR för Mtb kan vara positiv i månader till år efter insatt behandling ([4](#)). Vissa av PCR-metoderna kan vid tillräcklig bakteriemängd också detektera de vanligaste resistensmutationerna mot rifampicin, isoniazid och fluorokinoloner direkt på provmaterialet ([5, 6](#)). Dessa

metoder har dock otillräcklig känslighet, främst vid monoresistens mot isoniazid (70-90%; [7](#)). Nya sekvenseringsmetoder är under utveckling för snabbare och mer informativ molekylär art- och resistensbestämning direkt från provmaterial ([12,13](#)). Falsk rifampicin-resistens har påvisats i sällsynta fall och därför krävs som regel att PCR-metoder direkt från provmaterial för resistensdetektion behöver kompletteras med resistensbestämning från positiv odling, som för kinoloner och förstahandsläkemedel oftast är baserad på helgenomsekvensering ([8](#)). Två negativa PCR-prover inom en provtagningsomgång har för vissa kommersiella metoder (t.ex. Xpert® MTB/RIF ULTRA) visats minska risken avsevärt för hög smittsamhet definierat som mikroskopipositivitet ([9](#)), vilket kan bidra till den initiala smittsamhetsbedömningen av patient med misstänkt lung-tbc.

Nackdelen med mykobakterieodling är att den tar lång tid och blir positiv vanligen först efter 2-4 veckor vid lung-tbc även om negativt svar kan lämnas först efter 6-8 veckor. Icke-sterila prover som hanteras på tuberkuloslaboratorier måste förbehandlas med dekontaminering (oftast med natriumhydroxid) för att inte annan bakterieflora skall störa mykobakterietillväxten men påverkar samtidigt känsligheten. Odling sker både i kommersiell, automatiserad buljongodling i 6-8 veckor varefter negativt svar kan lämnas, men också på fast substrat (oftast Löwenstein-Jensen; LJ) i upp till 8 veckor. Dock har ytterst få nydiagnostiserade tbc-patienter längre odlingstid än 4-5 veckor ([11](#)). Konfirmering av Mtb med artbestämning utförs på alla positiva mykobakterieodlingar.

Slutlig resistensbestämning sker från positiv odling, vilket gör att det - oavsett om man använder sekvenseringsbaserad (genotypisk) eller odlingsbaserad resistensbestämning - sammanlagt tar flera veckor från provtagning till slutsvar. I regel kan resistensbestämning för förstahandsläkemedelen rifampicin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid besvaras 7-10 dagar efter positiv odling för Mtb.

I Sverige liksom övriga Europa sker en övergång från odlingsbaserad- till genotypisk resistensbestämning (gAST). Prestandan för gAST av förstahandsläkemedel och kinoloner är likvärdig med den odlingsbaserade och ger något snabbare svar ([14,15](#)). Sekvensering sker oftast vid respektive tbc-laboratorium och efter automatiserad bioinformatisk analys, som grundar sig på WHO:s mutationskatalog för Mtb, besvaras resistensbestämning. Sekvensdata skickas till Fohm som då snabbare än tidigare kan utföra epidemiologisk typning samt fördjupad bioinformatisk analys. Vid molekylär påvisning av resistens mot rifampicin (misstänkt multiresistens), skickas isolatet för utvidgad odlingsbaserad resistensbestämning till Fohm ([16](#)).

Mikrobiologisk diagnostik av lungtuberkulos

Vid misstanke om lung-tbc är det viktigt att ta adekvata luftvägsprover vid flera tillfällen och provkvaliteten är avgörande för prestanda liksom för alla laboratorieanalyser. Generellt rekommenderas tre sputumprov >3-4 ml som inkluderar ett tidigt morgonprov ([1, 2](#)). Inducerat sputum är förstahandsalternativet om patienten inte spontant kan producera sputum och bör utföras av van personal med adekvat skyddsutrustning i ett slussrum med undertryck ([17](#)). Ventrikelsköljning (VSK) är andrahandsalternativ då det kan vara obehagligt för patienten och ger sämre diagnostiskt utbyte än inducerat sputum ([17](#)). Om stark misstanke om tbc föreligger trots negativa luftvägsprover, bör bronkoskopi utföras för tbc-diagnostik och vävnadsprov (PAD) samt differentialdiagnostiska analyser.

TST och IGRA-tester som Quantiferon-Plus bör undvikas vid misstanke om tbc-sjukdom hos vuxna då immunologiska metoder inte kan skilja mellan aktiv sjukdom, tidigare genomgången tbc eller latent tbc-infektion. Falskt negativa svar kan dessutom förekomma hos minst 10-20% av patienter med tbc-sjukdom och är vanligare hos immunsupprimerade ([1,2](#)). Negativ mikroskopi och/eller PCR utesluter inte tbc och även odlingsnegativ tbc förekommer i ca 20 % av anmälda fall årligen ([10](#)). Diagnosen odlingsnegativ tbc ställs då på basen av kliniska och radiologiska tecken, PAD, uteslutande av andra diagnoser samt ett kliniskt behandlingssvar på tbc-behandling, och bör ske i samråd med tuberkuloserfaren kollega.

Diagnostik av extrapulmonell tuberkulos

Vid extrapulmonell tbc bör man alltid utföra lungröntgen och följa upp med sputumprover vid infiltrat och/eller luftvägssymtom då samtidigt lungengagemang är relativt vanligt. Vid extrapulmonell tbc som lymfadenit eller spondylit bör punktion eller biopsi utföras i diagnostiskt syfte. Vid punktion är det viktigt att ansvarig läkare försäkras om att den som utför ingreppet är införstådd med hur materialet skall hanteras då det ofta är aktuellt både med PAD och annan mikrobiell diagnostik. I vissa undantagsfall kan PCR-analys för Mtb utföras på paraffinbäddad vävnad efter kontakt med patologiavdelning, men denna analys har betydligt lägre känslighet än direkt tbc-diagnostik på biopsimaterial som inte formalinfixerats. Generellt är känsligheten för mykobakteriell diagnostik högre vid biopsimaterial jämfört med punktat (>5ml är önskvärt) (1,2). Sterilt rör kan som regel användas där några droppar steril NaCl kan tillsättas till biopsier. Vid tbc-pleurit bör provtagning av både pleuravätska och framför allt pleurabiopsi eftersträvas och kan med fördel utföras samtidigt efter kontakt med lungmedicinsk kompetens. Pleurabiopsi har högre känslighet än pleuravätska, där det helst behövs minst 10 ml, men gärna >100ml (1,2). Vid urogenital tbc och vid misstanke om disseminerad tbc rekommenderas 100 ml morgonurin vid minst tre tillfällen. Vid disseminerad tbc, särskilt hos immunsupprimerade, rekommenderas blododling för mykobakterier vilket kräver speciella blododlingsflaskor (t ex BACTEC MYCO/F-lytic). Feces (>1ml i sterilt rör) kan vara av värde som kompletterande diagnostik av barn-tbc samt vid misstanke om buk-tbc eller disseminerad sjukdom. Vid diagnostik av faeces bör PCR alltid utföras då provmaterialet har relativt låg känslighet vid odling. Vid miliär tbc återfinns i ca 30 % av fallen även CNS-engagemang med TBM och därför rekommenderas bred provtagning inklusive odling från urin, blod, likvor och benmärg.

Diagnostik av tuberkulos i CNS (meningit/tuberkulom)

Symtomen är ofta diffusa och ospecifika vid tuberkulos i CNS (18, 24). Om klinisk misstanke föreligger är det därför mycket viktigt att skyndsamt utföra LP där ≥ 6 ml csv bör skickas för specifik tbc-diagnostik med PCR och mykobakterieodling (18). Mikroskopi rekommenderas inte för diagnostik av TBM då det har för låg sensitivitet och dessutom minskar den tillgängliga csv-volymer för odling och PCR. Provvolymer spelar avgörande roll för känsligheten avseende både mykobakterieodling och PCR eftersom antalet mykobakterier i csv oftast är lågt. Vid stark klinisk misstanke bör upprepade provtagningar utföras. Vid miliär sjukdomsbild bör LP alltid utföras då CNS-engagemang innebär förändringar i dosering och behandlingstid.

En fördel med PCR-påvisning är att svar kan erhållas inom 1-3 dagar och att PCR kan vara positiv flera veckor efter start av tbc-behandling (18, 19) samt att besked om rifampicinresistens kan fås. Med andra generationens Xpert (Xpert Ultra) har känslighet upp mot 95 % jämfört med odling rapporterats (18, 20, 24). Odling är den känsligaste metoden, men når under optimala förhållanden oftast inte mer än ca 70 % sensitivitet jämfört med kompositstandard för TBM (21). Negativ PCR-diagnostik eller negativt odlingssvar utesluter således inte TBM. Mykobakteriediagnostik från andra lokaler som luftvägar/pleura och urin bör om möjligt ingå om lunginfiltrat/pleuravätska och/eller miliär bild finns, detta för att öka den diagnostiska känsligheten.

Radiologisk undersökning med datortomografi (DT)-hjärna med kontrast eller magnetkamera (MRT)-hjärna (där MRT hjärna är känsligare) bör utföras initialt och innan LP om fokala neurologiska bortfallssymtom föreligger.

Måttlig pleocytos i csv (<1000) med neutrofiler <50 %, sänkt glukoskvot och symptomduration >6 dagar har visats vara av diagnostiskt värde för tuberkulos i CNS i studier från högendemiska områden (Tabell 1) (22-24). Csv-analysresultat som bör ge misstanke om TBM är kraftigt förhöjda värden av laktat och protein samt tydligt sänkt csv/blod-glukoskvot, speciellt om fyndet är förenat med måttlig pleocytos (<1000), ofta med mononukleär dominans (Tabell 1).

Tabell 1. Typiska symptom och laboratoriefynd talande för TBM

Symtomduration > 6 dagar
Måttlig pleocytos <1000 med övervikt lymfocyter
Måttligt till kraftigt sänkt glukoskvot
Måttligt till kraftigt stegrat cerebrospinalvätska (csv)-albumin 0.8–2,0 g/dl
Måttligt till kraftigt stegrat csv-laktat
Fokalneurologi med kranialnervspares (N III och V), hemi- eller paraplegi

Radiologisk diagnostik vid utredning av tuberkulossjukdom

Radiologisk diagnostik är så gott som alltid aktuell vid utredning av tbc. Vid lung-tbc och vid utredning av extrapulmonell tbc, oavsett om lungsymtom föreligger, bör alltid lungröntgen utföras. DT av thorax kan ibland vara av värde i utredningen och är en känsligare metod än lungröntgen (25). Apikala förändringar är vanliga och förekomst av kaverner indikerar hög smittsamhet (25, 26). Andra radiologiska fynd som för tankarna till tbc är breddökat mediastinum orsakad av lymfkörtelförstoring, miliär bild som ser ut som utsådd av riskorns stora förändringar men även mer diffusa infiltrat och lokalisering i underloberna, vilket förekommer vid uttalad immunsuppression som till exempel obehandlad hiv-infektion (25, 26). Radiologisk uppföljning, med i första hand lungröntgen, sker lämpligen 2-3 månader och 6 månader efter påbörjad behandling av läkemedelskänslig tbc-sjukdom. Vid extrapulmonell tbc är radiologisk utredning viktig både som ett led i diagnostiken och vid uppföljning som sällan kan ske via odlingar. Vid radiologisk uppföljning av lymfkörtel-tbc med DT thorax kan paradoxala radiologiska förändringar förekomma långt efter behandlingsstart och dessa patienter kan man därför med fördel följa kliniskt och endast vid misstanke om recidiv överväga uppföljande radiologisk undersökning (25, 26). Vid spondylodiskit blir oftast MR aktuellt liksom DT-ledd punktion och vid misstanke om tbc-meningit är neuroradiologi viktigt i utredningen och differentialdiagnostiken.

Tabell 2. Val av primära diagnostiska metoder vid misstanke om aktiv tuberkulos

Lokalisation	Mikrobiologi	Radiologi	Övrigt
Lungor	Mikroskopi, PCR och odling x 3 på sputum	Lungrtg (ev DT thorax)	Minst ett morgonprov. Inducerat sputum vid svårighet att få upphostat prov.
Lymfkörtlar	PCR och odling på punktat/biopsi	Lungrtg (ev DT thorax)	PAD (OBS, separata rör!)
Pleurit	PCR och odling på pleurabiopsi i första hand (+/- pleuravätska) (helst >100 ml)	Lungrtg (ev DT thorax)	Kontakt med lungmedicin/thorax för biopsi/PAD (OBS, separata rör!) ADA (se Kapitel 5)
Spondylodiskit	PCR och odling på biopsi (punktat)	MR helrygg	Nedre thorakal-eller övre lumbalnivå vanligast.
Artrit (mono)	PCR och odling på synovial biopsi och/eller synovialvätska	Ev CT/MR	Synovialvätska med leukocytos (neutrofiler), högt protein, lågt glukos
Intraabdominell	PCR och odling på feces (>1 ml) x 2-3 och punktat/biopsi (körtel, peritoneum, tarm)	DT buk med kontrast	PAD (OBS, separata sterila rör!)
Urogenital	PCR och odling på morgonurin (100 ml) x 3.	DT buk med kontrast	Ev kontakt med urolog/gynekolog
Meningit	PCR och odling på likvor (minst 6ml)	MR hjärna	
Disseminerad sjukdom	PCR och odling från misstänkta infektionsfokus.	Radiologisk undersökning med ledning av misstänkta fokus för tbc-infektion.	LP ej obligat om inte miliär bild ingår eller det saknas misstanke om CNS-tuberkulos.
Disseminerad sjukdom där miliär tbc ingår	PCR och odling från misstänkta infektionsfokus, till exempel vävnadsbiopsier, sputum, urin, feces, blododling och benmärgsbiopsi.	Radiologisk undersökning med ledning av misstänkta fokus för tbc-infektion.	Liberalt med LP och MR hjärna vid miliär tbc. Särskilda flaskor används för blododling av mykobakterier (kontakta närmaste mykobakterielab).

Referenser

1. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2): e00038-17
2. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and prevention clinical practice guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Inf Dis.* 2017;64(2): e1-e33.
3. Lee HS, Kee SJ, Shin JH, Kwon YS, Chun S, Lee JH, Won EJ, Choi HJ, Kim SH, Shin MG, Shin JH, Suh SP. Xpert MTB/RIF Assay as a Substitute for Smear Microscopy in an Intermediate-Burden Setting. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Mar 15;199(6):784-794. doi: 10.1164/rccm.201804-0654OC. PMID: 30252496
4. Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):368-382. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30370-4. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066534
5. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter Study of the Accuracy of the BD MAX Multidrug-resistant Tuberculosis Assay for Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex and Mutations Associated With Resistance to Rifampin and Isoniazid. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 22;71(5):1161-1167. doi: 10.1093/cid/ciz932 PMID: 31560049
6. Murray P, Cooper C, Maus C. Comparative Performance of BD MAX MDR-TB and Cepheid Xpert MTB/RIF Assays. *J Clin Microbiol.* 2019 Aug 26;57(9):e00779-19. doi: 10.1128/JCM.00779-19. Print 2019 Sep. PMID: 31451572
7. Ruvandhi R Nathavitharana, Patrick G T Cudahy, Samuel G Schumacher, et al. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis *Eur Respir J.* 2017 Jan 18;49(1):1601075. doi: 10.1183/13993003.01075-2016.
8. Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, Schiller I, Dendukuri N, Tollefson D, Schumacher SG, Ochodo EA, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 7;6(6):CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub4. PMID: 31173647
9. Lippincott CK et al. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(2):186-92.
10. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos. Folkhälsomyndigheten – 2020.
11. Lange C, Aarnoutse RE, Alffenaar JWC et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019 Jun 1;23(6):645-662. doi: 10.5588/ijtld.18.0622.
12. CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project; Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *N Engl J Med* 2018 Oct 11;379(15):1403-1415. doi: 10.1056/NEJMoa1800474.
13. Doyle RA, Burgess C, Williams R et al. Direct whole-genome sequencing of sputum accurately identifies drug-resistant Mycobacterium tuberculosis faster than MGIT culture sequencing. *J Clin Microbiol* 2018;65(8): 1-11.
14. CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Béguec C, Arandjelovic I, et al. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *N Engl J Med.* 2018;379(15):1403-1415. doi:10.1056/NEJMoa1800474
15. Enkirsch T, Werngren J, Groenheit R, et al. Systematic Review of Whole-Genome Sequencing Data To Predict Phenotypic Drug Resistance and Susceptibility in Swedish Mycobacterium tuberculosis Isolates, 2016 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):e02550-19. Published 2020 Apr 21. doi:10.1128/AAC.02550-19
16. Mansjö M, Espinosa-Gongora C, Samanci I, Groenheit R, Werngren J. Performance of a broth microdilution assay for routine minimum inhibitory concentration determination of 14 anti-tuberculous drugs against the Mycobacterium tuberculosis complex based on the EUCAST reference protocol. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(2):e0094624. doi:10.1128/aac.00946-24
17. Kuhlén J, Tammelin A, Petersson J, Chrysanthou E, Tideholm-Nylén A, Schön T, Bruchfeld J. Is it time to use sputum induction as a complementary specimen collection procedure in adult patients with suspected pulmonary tuberculosis? *Läkartidningen.* 2020 Sep 15;117:20039.
18. Donovan J, Thu DDA, Phu NH, Dung VTM, Quang TP, Nghia HDT, Oanh PKN, Nhu TB, Chau NVV, Ha VTN, Hang VTT, Trinh DHK, Gekus RB, Tan LV, Thuong NTT, Thwaites GE. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar;20(3):299-307. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30649-8. Epub 2020 Jan 7.
19. Takahashi T. Quantitative nested real-time PCR assay for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *J Neurol Sci.* 15;255(1-2):69-76, 2007
20. World Health Organization. Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority Analysis of Xpert MTB/RIF Ultra Compared to Xpert MTB/RIF (WHO, 2017).
21. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 42: 378-9, 2004.
22. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE et al. Tuberculosis meningitis. *Nature reviews Neurology*, 13:581-598, 2017.
23. Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child.* 81(3):221-4, 1999.
24. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet.* 26;360(9342):1287-92, 2002.
25. Skoura E, Zumla A and Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Inf Dis.* 2015;32:87-93.
26. Naciappan AC, Rahbar K, Shi X et al. Pulmonary tuberculosis: Role of radiology in diagnosis and management. *RadioGraphics* 2017;27:52-72.

8. Tuberkulosbehandling

Sammanfattning

- Behandling av tbc-sjukdom utan resistens inkluderar alltid två effektiva läkemedel och under intensivfasen (första två månaderna) minst tre effektiva läkemedel.
- Om inte resistent tbc misstänks utgörs den inledande behandlingen av rifampicin och isoniazid med tillägg av pyrazinamid och etambutol.
- Vitamin B6 ges tillsammans med isoniazid för att förebygga neurologiska biverkningar.
- Vid bekräftat fullt läkemedelskänslig tbc utanför CNS, kan etambutol avslutas direkt och pyrazinamid avslutas efter två månader.
- Vid behandling av CNS-tbc har isoniazid och pyrazinamid bäst penetration till CNS och kombineras med rifampicin. Det fjärde preparatet under intensivfasen är vanligen etambutol, även om det har låg penetration till CNS. Efter två månaders behandling kan behandlingen utgöras av enbart isoniazid och rifampicin även vid odlingsnegativ CNS-tbc förutsatt låg misstanke om resistens.
- Tbc-läkemedel ges en gång om dagen och framför allt rifampicin och isoniazid intas på tom mage 1 timme före eller minst 2 timmar efter måltid. Till medvetslösa eller svårt påverkade patienter rekommenderas intravenösa beredningar så långt det är möjligt.
- Kontroll av läkemedelskoncentrationer rekommenderas efter 1–2 veckors behandling och alltid vid riskfaktorer för subterapeutiska nivåer.
- Tbc-sjukdom behandlas vanligtvis i 6 månader med undantag för CNS-tbc där 12 månaders behandling rekommenderas.

Dosangivelser för behandling av barn med tbc (inklusive i CNS) redovisas i kapitel 10 [Tuberkulos hos barn](#).

Behandlingsprinciper

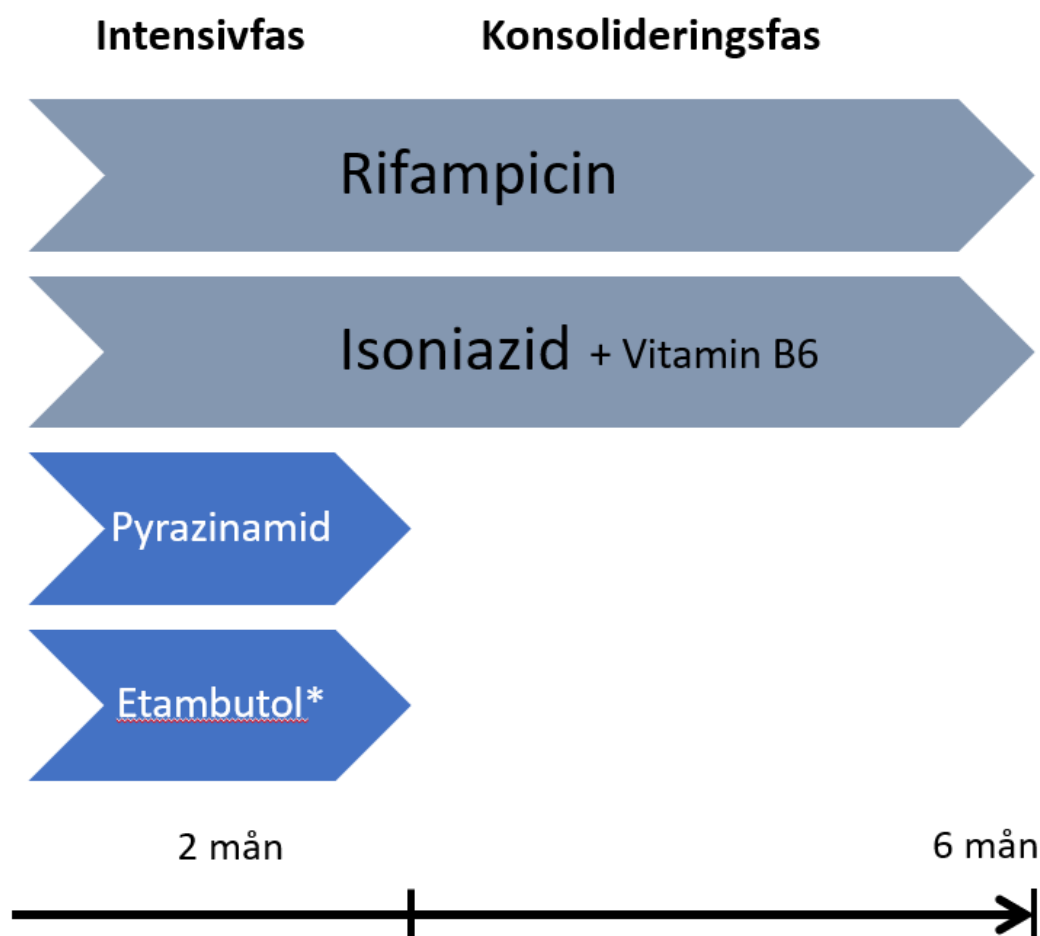
Standardbehandling med förstahandsläkemedel som används för läkemedelskänslig tbc utformades mellan 1950 och 1980 [1, 2]. Dagens behandlingsregim vilar på studier gjorda in vitro, på djur och framför allt ett flertal randomiserade humanstudier där syftet var att nå hög chans till utläkning (> 95 %) och låg återfallsrisk (2–7 %) [1]. Grunden för framgångsrik tbc-behandling är att den är verksamt mot samtliga av tuberkelbakteriens olika tillväxtfaser; snabbt växande bakterier i miljö med neutralt pH och god syresättning, långsamväxande bakterier i sur miljö (nekrotisk vävnad i kavitet) och intracellulärt sporadiskt delande bakterier som kan persistera livslångt i makrofager. Första linjens tbc-läkemedel är tillsammans verksamma i samtliga dessa tillväxtfaser och har tre huvudsyften [1, 3, 4]:

1. **Snabb avdödning** av tuberkelbakterier för att förbättra patientens kliniska tillstånd, förebygga komplikationer och död samt minska smittsamheten.
2. **Förhindra resistensutveckling** genom att använda flera läkemedel samtidigt särskilt i den tidiga fasen av sjukdomen då bakteriebördan är som störst.
3. **Sterilisera infektionen** (avdöda den sista tuberkelbakterien d v s även metabolt lågaktiva bakterier) för att uppnå långvarig bot utan återinsjuknande efter avslutad behandling.

För att uppnå dessa tre mål delas behandlingen vid tbc-sjukdom in i två faser; intensivfas (punkt 1–2) som vid läkemedelskänslig tbc pågår under minst två månader, följt av konsolideringsfas (punkt 3) under minst fyra månader ([figur 1](#)). Hörnpelarna i behandlingen är isoniazid och rifampicin och man använder alltid minst två effektiva läkemedel samtidigt och under intensivfasen minst tre. Med effektivt läkemedel menas att tuberkelbakterien uppvisar full känslighet för läkemedlet enligt resistensbestämning. Resistensbestämningen blir styrande för den slutliga utformningen av tbc-behandlingen. Om inte resistent tbc misstänks baserat på riskfaktorer eller påvisas i snabb molekylärbiologisk resistensbestämning, utgörs den inledande behandlingen av förstahandsläkemedlen; rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutol [\[2, 5\]](#). Vid bekräftad fullt känslig tbc enligt slutgiltig resistensbestämning och utan engagemang av CNS kan etambutol avslutas och pyrazinamid avslutas efter två månader. Resistensbestämning genom genetisk sekvensering för förstahandsläkemedlen är jämförbar med odlingsbaserad resistensbestämning [\[6-8\]](#).

Figur 1. Standardbehandling av läkemedelskänslig tbc (utanför CNS) under intensivfas (2 månader) och konsolideringsfas (4 månader). Vitamin B6 ges tillsammans med isoniazid för att förebygga neurologiska biverkningar.

*Etambutol kan sättas ut så snart resistensbestämning visar fullt känslig bakteriestam.



Behandlingsprinciperna är i grunden desamma för alla patienter med läkemedelskänslig tbc oavsett ålder, hivstatus, sjukdomsutbredning, engagemang av lunga (pulmonell tbc) eller ej (extrapulmonell tbc) med undantag för tbc i CNS [2, 5]. Vid behandling av tbc i särskilda patientgrupper t.ex. patient med hiv, njur- eller leversvikt, resistens mot förstahandsläkemedel eller CNS-tbc bör samråd ske med tbc-specialist. För patienter som ingår i riskgrupp för MDR-tbc, som patienter från Baltikum eller forna Sovjetunionen och/eller tidigare behandlade för tbc, rekommenderas samråd med specialist med erfarenhet av MDR-tbc se avsnitt i kapitel 9 om [Resistent tuberkulos](#) Samråd rekommenderas också i fall som innebär behandlingsmodifiering utöver de traditionella förstahandsläkemedlen.

Generellt gäller att läkemedel som ingår i tbc-standardbehandling ska ges en gång om dagen. Intermittent veckodosering rekommenderas inte under någon fas av behandlingen [2, 5]. För optimal absorption bör tbc-läkemedel (särskilt rifampicin och isoniazid) intas på tom mage en timme före eller två timmar efter måltid [9-12], vilket oftast är enklast tidigt på morgonen eller sent på kvällen, beroende på vad patienten föredrar. Kombinationstabletter (s.k. fixed dose drug combinations, FDC), som är godkända av Läkemedelsverket, t.ex. Rimstar® och Rimactazid® kan ibland underlätta vid svårigheter att inta många tabletter, men leveransproblem förekommer. Vitamin B6, 40 mg x 1, ska ges tillsammans med isoniazid för att förebygga neurologiska biverkningar. Intravenös tillförsel av tbc-läkemedel kan vara aktuellt vid exempelvis behandling av patient med tbc inom intensivvården eller patient med befarad/känd malabsorption. Mer information om beredningsformer och blandbarhet för parenteral tbc-behandling återfinns i kapitel 18 [Tuberkulosläkemedel](#).

Inför behandlingsstart lämnas noggrann information om diagnos och behandling. Betona vikten av följsamhet till behandlingen, vilka biverkningar som kan uppkomma samt symtom att vara särskilt observant på (kräkningar/magsmärtor, synpåverkan, hudutslag/rodnad, besvärlig klåda, feber) som bör föranleda kontakt med vården, se kapitel 13 [Biverkningar](#). Ett färgämne i rifampicin orsakar en ofarlig orange/rödfärgning av kroppsvätskor (urin, tårvätska). Biverkningar under tbc-behandling är vanligen milda och övergående och det är viktigt att patienten inte på eget bevåg avbryter sin behandling utan att först kontakta vården.

Beakta läkemedelsinteraktioner vid insättning (och utsättning) av tbc-läkemedel, se kapitel 18 [Tuberkulosläkemedel](#), vilket är särskilt vanligt vid behandling med rifampicin. Några av de viktigaste interaktionerna med rifampicin omfattar hiv-läkemedel, glukokortikoider, opioider, warfarin, hormonella preventivmedel, fenytoin, levotyroxin, tacrolimus, cyklosporin, statiner, vissa malarialäkemedel och blodtrycksmediciner. Rifabutin (Ansatin®) är en mindre potent enzyminducerare än rifampicin och kan ibland underlätta vid interaktionsproblematik. Rifabutin i dosen 300 mg har ekvivalent effekt med rifampicin 600 mg. Kvinnor i fertil ålder ska informeras om att hormonella preventivmedel inte är tillförlitliga vid samtidig behandling med rifampicin (undantag hormonspiral, som går bra). Alkohol ska undvikas under behandling med tbc-läkemedel då det ökar risken för leverbiverkningar.

Tuberkulosbehandling är kostnadsfri enligt smittskyddslagen och om receptförskrivning görs ska man på recept ange "Fria läkemedel enligt smittskyddslagen". Läkemedelsdelning till patient sker med fördel vid behandlande enhet via eget läkemedelslager. Klinisk anmälan ska göras till Folkhälsomyndigheten via SmiNet senast vid behandlingsstart (d v s kliniskt säkerställt/sannolikt fall av tbc) och smittskyddsblad ska delas ut till patienten (Smittskyddsläkarföreningen, [Smittskyddsblad](#)). Smittspårning bör inledas så snart som möjligt.

Tabell 1. Provtagningar och undersökningar före behandlingsstart

• SR/CRP • Blodstatus • Leverstatus • Kreatinin • Blodglukos, (HbA1c) • Prov för D-vitamin*	• Screening för hiv, hepatit B och C • Visus- och färgsinnesundersökning** • Vikt, längd (BMI) • Lungröntgen och/eller DT thorax, ev annan riktad radiologi • Sputum och/eller ev adekvata prov från andra lokaler för säkrad diagnostik av mykobakterier
--	---

* Om sparsam exponering för solljus, överväg screening för D-vitaminbrist (exempelvis med 5-25-OH-vitamin D, jonicerat kalcium, fosfat, kreatinin och PTH) för ställningstagande till substitution

** Vid behandling med etambutol

BMI=body mass index (vikt/(längd*längd))

Det är angeläget att säkra provmaterial för mykobakteriell diagnostik innan behandling inleds (se kapitel 7 [Diagnostik](#)) för att bekräfta diagnos, erhålla information om resistensmönster och få underlag till smittsamhetsbedömning. Så snart tillfälle ges undersöks även syn och färgseende på patient som behandlas med etambutol för att under behandlingen kunna upptäcka nytillkommen synpåverkan. Vikt och längd undersöks före behandlingsstart (BMI) och screening för hiv respektive hepatit, då det kan påverka behandlingsupplägg samt öka risken för biverkningar.

Behandlingslängd

Aktiv läkemedelskänslig tbc behandlas traditionellt i 6 månader för att undvika återfall med undantag för tbc i CNS, som behandlas i 12 månader [\[2\]](#). I de flesta fall räcker 6 månaders behandling även vid skelett-tbc, men längre behandlingstider kan bli aktuellt t ex vid hög bakteriebörda med abscedering och/eller långsamt behandlingssvar. Standardbehandlingstid förutsätter alltid ett adekvat kliniskt svar på given behandling varvid risken för recidiv i normalfallet är mycket liten, se stycket om [återinsjuknande i tbc](#) sist i kapitlet.

Förlängd behandling rekommenderas till patienter med lung-tbc med ökad risk för återinsjuknande. Patienter med kaviterande lung-tbc och positiv sputumodling efter två månaders behandling uppvisar i kontrollerade studier minst 10% risk för återfall och rekommenderas (vid fortsatt fullt känslig stam) förlängd behandling till 9 månader [\[13\]](#). I detta fall bör också både genotypisk och odlingsbaserad resistensbestämning begäras på positiva 2-månaders odlingar för att säkerställa att resistensutveckling inte skett. Viktigt att i denna patientgrupp kontrollera följsamhet till behandling och mäta läkemedelskoncentrationer utöver att säkra odlingskonversion med uppföljande sputumprov. Patienter med lung-tbc utan kavitet, men positiv sputumodling efter två månader ska i första hand noga värderas avseende följsamhet till behandling och övriga mått på behandlingseffekt inklusive bestämning av läkemedelskoncentrationer då doser kan behöva höjas och behandlingstiden förlängas. För patienter med kvarstående lungkavitet vid behandlingsavslut där prov för 2-månaders sputumodling saknas, rekommenderas noggrann utvärdering av behandlingen innan den avslutas (behandlingssvar och riskfaktorer för återfall) samt en ökad vaksamhet avseende tecken på återfall efter behandlingsavslut [\[14\]](#).

Om något av förstahandsläkemedlen inte kan användas p.g.a. samsjuklighet, läkemedelsresistens eller biverkningar måste behandlingen individualiseras, vilket beskrivs i kapitel 9 [Resistent tuberkulos](#).

Det pågår kliniska prövningar med syfte att optimera/korta tbc-behandlingen genom att använda högre läkemedelsdoser eller genom att byta ut eller lägga till läkemedel.

Möjlig behandlingsregim i fyra månader

WHO ger i sina senaste behandlingsriktlinjer från 2025 [2, 5] liksom i senaste IDSA guidelines [15] stöd för möjligheten att använda en 4-månaders regim för behandling av läkemedelskänslig lung-tbc då sådan behandling i en randomiserad studie visat jämförbar effekt och säkerhet med 6-månaders standardbehandling [16]. Den kortare regimen bygger på daglig behandling med rifapentin (1200 mg), isoniazid (standarddos) och moxifloxacin (400 mg) med tillägg av pyrazinamid (standarddos) under de första 8 veckorna. I studien noteras att i per-protocol analysen (studiedeltagare som inte fullföljt 95% av behandlingsdoserna var exkluderade) rapporterades mer än dubbelt så hög andel ofördelaktigt behandlingsutfall (terapisvikt, död, och återfall) i gruppen som fick den kortare behandlingen jämfört standardbehandling (5,8% vs. 2,7%). I en retrospektiv journalgranskingsstudie vid en tbc-klinik i San Francisco mellan 2021–2023 framkom att 13,8% (30/160) av patienterna med aktiv tuberkulos uppfyllde kriterierna för att erhålla den nya 4-månaders regimen. Över 80% av de som erhöll den kortare behandlingen upplevde biverkningar och 50% avslutade behandlingen i förtid [17]. Ytterligare utmaningar med regimen är bristande tillgång till rifapentin varför arbetsgruppen inte rekommenderar denna regim i första hand. Vidare ger inte regimen stöd att tillämpas vid ålder <12 år, vikt <40 kg, samtidig utbredd extrapulmonell tbc (som disseminerad tbc eller tbc i CNS, perikard, skelett, buk), hiv med CD4-tal <100 celler/ μ l, graviditet, amning eller postpartum. Beakta att rifapentin behöver intas tillsammans med föda. Om 4-månaders regimen används kan den påbörjas innan resultat från genotypisk resistensbestämning kommit (efterfråga kompletterande analys från respektive tbc-laboratorium) då monoresistens mot kinoloner hos i övrigt känsliga stammar är mycket ovanligt i Sverige (se även kapitel 7 [Diagnostik](#)).

Dosoptimering av rifampicin

WHO har 2025 publicerat en översyn av dosrekommendationerna för förstahandsläkemedlen via systematisk granskning av randomiserade kontrollerade studier som prövar andra doser än standard av rifampicin, isoniazid, pyrazinamid respektive etambutol [5, 18]. Efter genomgången har WHO valt att fortsatt rekommendera standarddosering av isoniazid, pyrazinamid och etambutol, men att rifampicin doseras till vuxna baserat på vikt utan tidigare angiven maximal dos om 600 mg dagligen. De flesta studierna, som inkluderades i granskningen, prövade rifampicindoser upp till 20 mg/kg och granskarna sammanfattar att högre doser än 10 mg/kg vid lung-tbc kan vara associerat med lägre grad av terapivikt, död och relaps, men att det vetenskapliga underlaget ännu är osäkert. Mikrobiologiskt behandlingsmått ingick inte i meta-analysens utfallsmått. Granskningen kunde inte identifiera någon tydlig skillnad i biverkningsprofil för doser upp till 20 mg/kg jämfört standarddos. I väntan på resultat från fler studier med högre doser av rifampicin har vårdprogramgruppen valt att rekommendera en något högre rifampicindos i respektive viktband (motsvarande cirka 12–15 mg/kg jämfört med WHO 8–12 mg/kg) upp till en rifampicindos på 1200 mg (se [Tabell 2](#)) då flera studier har visat dosberoende bakterieavdödande effekt av rifampicin samt att suboptimal läkemedelsexponering är vanligt med standarddoserna av rifampicin [19–22]. Många patienter har inom ramen för studier behandlats med minst 20 mg/kg rifampicin utan ökade biverkningar och även 35 mg/kg under 12 veckor till ett begränsat antal individer har tolererats väl [19–21, 23]. Ännu högre rifampicindoser skulle kunna ha potential att korta tbc behandlingen enligt modelleringsstudie [24] men högre doser än 40 mg/kg har visat sig svårt att tolerera p.g.a. gastrointestinala biverkningar [25].

Läkemedelsbehandling till vuxna med känslig tuberkulossjukdom (utanför CNS)

Tabell 2. Standarddosering vid behandling av läkemedelskänslig tuberkulos baserat på kroppsvikt.

Läkemedel	<33 kg	33–50 kg	51–60 kg	61–70 kg	>70 kg	Beh. tid
Rifampicin	(10–)15 mg/kg/dag	600 mg	600–750 mg	750–900 mg	900–1200 mg	6 mån
Isoniazid ¹	4–6 ² mg/kg/dag	200–300 mg	300 mg	300 mg	300 mg ³	6 mån
Pyrazinamid	20–30 mg/kg/dag	1000–1500 mg	1500–1750 mg	1750–2000 mg	2000 mg	2 mån
Etambutol ⁴	15–20 mg/kg/dag	800 mg	800–1200 mg	1200–1600 mg	1600 mg	≤2 mån

¹ Vitamin B6, 40 mg x 1, ges under behandling med isoniazid för att minska risken för perifer neuropati.

² Vanligen max 300 mg, men doshöjning till 450 mg kan behövas i vissa fall (snabba acetylerare) men ska föregås av TDM (inkludera 4h prov för bestämning av acetyleringsförmåga). Om långsam acetylerare kan dosen behöva sänkas (t ex 150 mg eller 225 mg) där doseringen kan uppnås genom att tabletten på 300 mg delas ner till en kvarts tablett.

³ WHO rekommenderar isoniazid 375 mg vid vikt >65 kg [5], men vårdprogramgruppen rekommenderar att man inleder med 300 mg och vid behov dosjusterar baserat på TDM (se fotnot 2).

⁴ Etambutol kan avslutas när svar på resistensbestämning påvisar fullt känslig stam.

Doseringstabell vid behandling av tbc hos barn v.g. se [Tabell 1](#) i kapitel 10 [Tuberkulos hos barn](#).

Läkemedelsbehandling till vuxna med (förmodat eller bekräftat) känslig tbc i CNS

Behandlingen av tuberkulös meningit (TBM) följer samma principer som för annan tbc-behandling med intensiv behandling under de första 2 månaderna med 4 preparat följt av en längre uppföljande behandlingsperiod med 2 preparat om känslig Mtb påvisas [26]. Samtidig behandling med steroider rekommenderas (se Adjuvant behandling med glukokortikoider). Det finns problem med penetrationen av vissa läkemedel till CNS och därmed svårigheter att uppnå tillräckligt höga koncentrationer, framför allt för etambutol och rifampicin. Isoniazid och pyrazinamid penetrerar bra in i CNS och är därför mycket viktiga. Speciellt isoniazid är viktig under den första tiden för snabb avdödning av aktivt tillväxande bakterier.

Trots att rifampicin penetrerar sämre in i CNS och att de koncentrationer som uppnås nätt och jämnt överstiger MIC för känslig Mtb vid standarddosering, visar kliniska data på en kraftigt ökad mortalitet vid TBM och rifampicinresistens, vilket talar för dess betydelse vid behandling av TBM [27]. Ännu saknas tillräckligt vetenskapligt stöd för att man internationellt ska rekommendera högre doser av rifampicin [28–30], men mycket talar för att standarddosering av rifampicin teoretiskt är otillräckligt varför vårdprogramgruppen i väntan på mer resultat från pågående studier, rekommenderar något högre doser enligt [Tabell 3](#).

Förutom isoniazid, rifampicin och pyrazinamid bör ett fjärde medel användas med tanke på risk för förekomst av i första hand monoresistens. Det fjärde medlet har historiskt varit etambutol, men dess betydelse vid TBM är oklar då etambutol passerar dåligt över till CNS både med och utan inflammation. I internationella riktlinjer rekommenderas i nuläget etambutol som fjärde medel [2, 27]. Etambutol kan ges i det akuta initialskedet även till

medvetlös patienter (dvs även om visus och färgseende inte kan kontrolleras) då opticusneurit som biverkan ofta kommer senare i förloppet, vanligen efter ett par månaders behandling.

Förstärkt behandling med ett femte medel t ex vid hög risk för isoniazidresistens, rekommenderas utgöras av en fluorokinolon. Levofloxacin är förstahandsval om njursvikt saknas. Man bör ha i åtanke att exponering för moxifloxacin reduceras med ca 30 % vid samtidig användning av rifampicin. För moxifloxacin rekommenderas därför enligt Cresswell och medarbetare 600 mg x 1 per dag om rifampicin ges samtidigt [27]. Levofloxacin-koncentrationer påverkas dock inte av samtidig behandling med rifampicin. Dosering av standardläkemedel och alternativa preparat vid kontraindikation, biverkningar av standardläkemedel eller misstanke om resistens ges i Tabell 3. För behandling av resistent CNS-tbc med dosering av andrahandspreparat se kapitel 9 [Behandling vid MDR-tbc](#)

Till medvetlös eller svårt påverkade patienter ges i första hand intravenösa beredningar. Pyrazinamid saknar intravenös beredning men kan ges som uppslammade tabletter i sond. Rifampicin finns som iv Rifadin® på licens, isoniazid som licenspreparat Isoniazid® för intravenöst bruk och etambutol som EMB-Fatol I®. Vid behov kan mixturer av isoniazid och rifampicin ges i sond och etambutol kan krossas och ges i sond. Vid livshotande/svår tbc är det viktigt att tidigt försäkra sig om adekvat läkemedelsexponering via koncentrationsbestämning av tbc-läkemedel (se Terapeutisk läkemedelsmonitorering). Tbc-specialist bör rådfrågas i dessa fall.

Tabell 3. Standardläkemedel och viktiga andrahandsläkemedel vid behandling av tuberkulös meningit.

Läkemedel	Vuxendos/dygn	CNS-penetration (%)	Intravenös beredningsform	Beredning för sond	Beh. tid
Rifampicin	15(-20) mg/kg iv 20(-35) mg/kg po	10–20	Ja (iv Rifadin® på licens)	Ja (oral susp Rifadin® på licens, se även Kapitel 18. Rifamyciner)	12 mån
Isoniazid ¹	5 mg/kg iv/po ²	80–90	Ja ³ (iv Isoniazid® på licens)	Ja ⁴ (ex tempore oral lösning Isoniazid®)	12 mån
Pyrazinamid	30 mg/kg po, max 2000 mg	90–100	Nej	Tabletterna kan krossas och slamas upp ⁵	2 mån
Etambutol	25 mg/kg iv/po, max 1600 mg	30	Ja (iv EMB-Fatol I® på licens)	Tabletterna kan krossas och ges i sond	2 mån
Levofloxacin	750–1000 mg iv/po ⁷	70–80	Ja (iv Tavanic®)	Ja ⁶ (oral lösning på licens)	12 mån
(Moxifloxacin) ⁸	600 mg iv/po x 1 ⁸	70–80	Ja (iv Moxifloxacin®)	Tabletterna kan krossas och ges i sond	12 mån

¹ Vitamin B6, 40 mg x 1, ges under behandling med isoniazid för att minska risken för perifer neuropati.

² Vanligen max 300 mg, men doshöjning till 450 mg kan behövas i vissa fall (snabba acetylerare) men ska föregås av läkemedelskoncentrationsbestämning (inkludera 4h prov för bestämning av acetyleringsförmåga).

³ Tillverkas av Apotekets Produktionsenhet.

⁴ Oral lösning av isoniazid kan vara svår att få tag i. Tabletterna kan i dessa situationer krossas och lösas upp i vatten.

⁵ Var aktsam på att sonden kan täppas till.

⁶ Tabletterna kan krossas och ges i sond.

⁷ Fördelat 1–2 gånger/dag beroende på vikt: <45 kg 750 mg och >45 kg 1000 mg

⁸ I första hand rekommenderas levofloxacin (interagerar ej med rifampicin), men om moxifloxacin föredras t ex pga njursvikt rekommenderas 600 mg i stället för 400 mg pga interaktion med rifampicin [27].

Doseringstabell vid behandling av CNS-tbc hos barn v.g. se [Tabell 1](#) i kapitel 10 [Tuberkulos hos barn](#).

Tuberkulom

Vid klinisk misstanke om tuberkulom bör empirisk behandling startas med standardbehandling för TBM förutsatt att det inte framkommer tecken på resistens. Ett problem i detta sammanhang är att tuberkulomen ofta kan förstoras och andra symtom såsom epilepsi och bortfallssymtom kan förvärras under de första månaderna trots adekvat behandling. Dessa symtom kan mildras med kortikosteroider som bör ges i dessa fall (regim enligt TBM). Utvärdering av behandlingen bör därför inte ske för tidigt, och om ingen alternativ diagnos framkommer rekommenderas att behandlingen fortsätter i hela sin längd. När det gäller tuberkulom brukar alltid minst 12 månaders behandling behövas. Behandlingen kontrolleras med DT- eller MRT-hjärna varannan till var tredje månad.

Behandling vid odlingsnegativ tuberkulossjukdom

Annan diagnos måste nogra övervägas och utredas vid odlingsnegativ tbc. Det saknas enhetliga internationella riktlinjer för hur odlingsnegativ tbc ska behandlas, men arbetsgruppen rekommenderar att behålla etambutol i tillägg till rifampicin, isoniazid och pyrazinamid under intensivfasen och därefter, om misstanken om monoresistent tbc är låg och radiologisk och klinisk respons är god, fortsätta med rifampicin och isoniazid till total behandlingstid om 6 månader (CNS-tbc 12 månader).

Behandling vid samtidig njursvikt

Vid tbc-behandling och samtidig njursvikt rekommenderas samråd med tbc-specialist. Behandlingen styrs med hjälp av läkemedelskoncentrationer (se längre fram i kapitlet om [TDM](#)) för att säkerställa adekvat läkemedelsexponering och minimera risk för toxicitet där även kompletterande blodprov taget som dalvärde inför nästa dos ger information om eventuell ackumulering [\[31\]](#). Vid hemodialys är det lämpligt att administrera samtliga tbc-läkemedel direkt efter dialys, eftersom flertalet filtreras bort under dialys (gäller pyrazinamid, men även till viss del de övriga standardpreparaten). Nedanstående tabell ger råd om inledande dosering av tbc-läkemedel vid olika grad av njursvikt och fortsatt dosering styrs med hjälp av TDM [\[31, 32\]](#). Om etambutol används vid njursvikt är det av stor vikt att mäta dalkoncentrationer för att undvika ackumulering p.g.a. hög risk för framför allt synbiverkningar. Moxifloxacin, som till skillnad mot levofloxacin inte är beroende av njurfunktion, kan vara ett alternativ till etambutol även om hänsyn behöver tas till interaktion med rifampicin (läkemedelsexponeringen av moxifloxacin minskar med upp till 30%) och observans avseende QTc-förlängning samt risk för samtidiga elektrolytrubbningar vid njursvikt [\[5, 31, 33\]](#).

Tabell 4. Inledande dosering efter grad av njurfunktionsnedsättning¹ [5, 26, 31, 32] (fass.se, janusmed.se).

OBS fortsatt dosering ska styras med stöd av terapeutisk läkemedelsmonitorering!					
Läkemedel	eGFR ¹ 30–60 mL/min	eGFR ¹ 10–29 mL/min	eGFR ¹ <10 mL/min	IHD	PD
Rifampicindos enligt tabell 2 ²	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering, dos ges EFTER dialys	Ingen dosjustering
Isoniazid 4–6 mg/kg/dag enligt tabell 2 ²	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering ³	Ingen dosjustering ³	Ingen dosjustering ^{3,4} , dos ges EFTER dialys	Ingen dosjustering ³
Pyrazinamid 20–30 mg/kg/dag enligt tabell 2 ²	Ingen dosjustering	Samma dos varannan dag	Samma dos 3 ggr/vecka	Samma dos 3 ggr/vecka, dos ges EFTER dialys	Samma som IHD
Etambutol 15–20 mg/kg/dag enligt tabell 2 ²	Ingen dosjustering	Samma dos 3 ggr/vecka	Samma dos 3 ggr/vecka	Samma dos 3 ggr/vecka, dos ges EFTER dialys	Samma som IHD
Levofloxacin 750–1000 mg dagligen	500 mg x 1	750–1000 mg 3 ggr/vecka	750–1000 mg 3 ggr/vecka	750–1000 mg 3 ggr/vecka, dos kan ges utan relation till dialys	Samma som IHD
Moxifloxacin 400 mg dagligen	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering, dos kan ges utan relation till dialys	Ingen dosjustering

¹ Källornas rekommendationer baserar eGFR på skattat kreatininclearance, eCrCL.

² För grunddosering vid CNS-tbc, se [Tabell 3](#).

³ Långsamma acetylerare med allvarlig njurfunktionsnedsättning (eGFR¹<25 mL/min) överväg ge 2/3 av dosen och styr fortsatt dosering med TDM. Tabletten på 300 mg kan delas ner till 75 mg.

⁴ Vid isoniazid och hemodialys kan man överväga att öka dosen vitamin B6 till 80 mg dagligen [34, 35].

IHD = intermittent hemodialys, PD = peritoneal dialys

Behandling vid samtidig allvarlig leversjukdom

Behandling av tbc vid samtidig allvarlig leversjukdom är komplicerat, eftersom alla förstahandsläkemedel utom etambutol, metaboliseras via levern och kan vara levertoxiska. Samråd med tbc-specialist och vid behov med hepatolog rekommenderas. För mer bakgrundsinformation om tbc-läkemedel ur ett leverperspektiv rekommenderas [LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury](#)

Leverfunktionen är styrande för om potentiellt levertoxiskt preparat kan användas vid kronisk leversjukdom med risk för ackumulering och därmed biverkningar. Patient med leversjukdom utan cirros kan förväntas ha normal leverfunktion. Undantag är akut leversvikt, men i sådan situation är alltid PK-INR och/eller bilirubin förhöjda. Vid cirros graderas leverfunktionen enligt Child-Pugh-klassifikation med indelning i normal/lätt nedsatt (grupp A), måttligt nedsatt (grupp B) och gravt nedsatt (grupp C) leverfunktion. Child-Pugh-klassifikationen baseras på fem parametrar som vardera graderas med 1–3 poäng (encefalopati, ascites, bilirubin, albumin, PK-INR) och poängtabell återfinns t ex på internetmedicin.se. Allmän princip för användning av läkemedel som metaboliseras via levern är att de vanligen kan användas vid Child-Pugh A men inte vid Child-Pugh C. Vid Child-Pugh B väljer man helst annat alternativt preparat, men om sådant saknas återstår en individuell bedömning där man får väga risk mot nytta. Rifampicin och isoniazid anses således kunna användas vid leversjukdom med cirrosgrad Child-Pugh A, men WHO rekommenderar att pyrazinamid ändå undviks då det är mest hepatotoxiskt [5]. Behandlingsregim utan pyrazinamid kräver minst 9 månaders tbc-behandling (se kapitel 9 [Resistent tuberkulos](#)). Etambutol och ev kinolon är läkemedel som i första hand kan ingå i en mindre leverbelastande regim liksom

samtidigt försök att under noga övervakning inkludera rifampicin (långsamt upptrappningsschema enligt kapitel 13 [Biverkningar](#), kan användas), som ensamt utan isoniazid och pyrazinamid sällan ger levertoxicitet. Om rifampicin tolereras är det önskvärt att försöka trappa in isoniazid på samma sätt, men vid högre Child-Pugh score (8-10 poäng) är det säkrast att enbart ge ett hepatotoxiskt läkemedel och då prioriteras rifampicin [5]. Risken för leverpåverkan av isoniazid ökar hos individ som är långsam acetylerare och hos dessa individer behövs lägre dos isoniazid (2,5-5 mg/kg/dag) för adekvat läkemedelsexponering. Vid avancerad leversjukdom (Child-Pugh ≥ 11 poäng) bör inga levertoxiska läkemedel användas [5]. Om rifampicin inte kan användas eller inte tolereras måste behandling som för MDR-tbc användas (kapitel 9 [Resistent tuberkulos](#)). Oavsett behandlingsregim bör terapeutisk läkemedelsmonitorering användas frikostigt och tät kontroll av leverenzymmer samt bilirubin och PK-INR genomföras.

Tabell 5. Tuberkulosläkemedel vid samtidig levercirros [5]. Lämpligt behandlingsupplägg baserat på läkemedel, med eller utan ytterligare andrahandsläkemedel, återfinns i kapitel 9 [Resistent tuberkulos](#).

Läkemedel	Child-Pugh ¹ ≤ 7 p	Child-Pugh ¹ 8–10	Child-Pugh ¹ ≥ 11 p
(Amikacin)	Ja	Ja	Ja
Linezolid	Ja	Ja	Ja
Levofloxacin	Ja	Ja	Ja
Etambutol	Ja	Ja	Ja
Rifampicin	Ja	Ja	Nej
Isoniazid ²	Ja	Nej	Nej
Pyrazinamid	Nej	Nej	Nej

¹ Child-Pugh A (normal/lätt nedsatt leverfunktion): 5–6 poäng; Child-Pugh B (måttligt nedsatt leverfunktion): 7–9 poäng; Child-Pugh C (gravt nedsatt leverfunktion): 10–15 poäng

² Långsamma acetylerare har högre risk för biverkningar av isoniazid om inte dosen anpassas (2,5–5 mg/kg) och terapeutisk läkemedelsmonitorering är viktigt.

Adjuvant behandling med glukokortikoider

Beakta läkemedelsinteraktion mellan glukokortikoider och rifampicin då den medför att steroiddosen behöver dubbleras (nedanstående förslag på steroiddoseringar har tagit hänsyn till detta dvs utgår från en rifampicin-baserad tbc-regim). I tidigare kliniska studier förbättrades överlevnaden hos hiv-negativa med TBM och/eller minskade graden av sequele om tilläggsbehandling med steroider gavs [36]. Steroidtillägg vid behandling av tuberkulös perikardit har inte samma vetenskapliga underlag som vid TBM, men kan minska risken för komplikationer såsom konstriktiv perikardit och död [26, 37].

Sammanfattningsvis rekommenderar arbetsgruppen alltid steroidbehandling vid TBM som tillägg till adekvat tbc-terapi och även vid tuberkulös perikardit. Dosschema för steroider vid TBM återfinns sist i stycket. Optimal steroidregim (dos och behandlingslängd) vid tuberkulös perikardit är inte klarlagt, men arbetsgruppen rekommenderar likt brittiska riktlinjer (NICE 2016) att vid en rifampicin-baserad tbc-behandling, starta med prednisolon 60 mg/dag iv eller po under 2–3 veckor och därefter nedtrappning under 4–5 veckor (totalt ca 8 veckor). Vid avancerad tuberkulös perikardit rekommenderas långsam nedtrappning. Samråd med tbc-specialist rekommenderas.

Relativ indikation för adjuvant steroidbehandling föreligger vid CNS tuberkulom utan meningit.

Vid extensiv lung-tbc med långdragen feber kan steroider övervägas (t ex initialt prednisolon 30–40 mg x 1 vid samtidig behandling med rifampicin). I kapitel 12 [Tbc och hiv](#) (IRIS) och kapitel 13 [Biverkningar](#) redogörs för steroidtillägg vid tbc med paradoxala reaktioner.

Redan tidigt på 50-talet såg man behov av adjuvant TBM-behandling för att i första hand dämpa det inflammatoriska svaret som bland annat ledde till hydrocefalus. Även efter användningen av ett ökande antal effektiva tbc-läkemedel under följande decennier, var mortaliteten hög. Adjuvant kortikosteroidbehandling prövades därför för att förbättra prognosen vid TBM-behandling. Ett stort antal studier med kortikosteroider har därefter visat något divergerande resultat. I de flesta fanns en initialt god effekt med minskad inflammatorisk reaktion men utfallet i form av bättre överlevnad eller minskning av kvarstående sekvele sågs inte alltid. En Cochrane-analys från år 2000 med 595 patienter från 6 studier visar en total minskning av mortalitet och neurologiska restsymtom [\[38\]](#). Dock fanns ingen signifikant minskning i mortalitet i studierna om de stratifierades till enbart de vuxna. I en stor placebokontrollerad randomiserad studie från Vietnam [\[39\]](#) med totalt 545 patienter, över 14 år gamla, fann man en signifikant effekt på mortalitet, men inte på sequele hos dem som överlevde och i en förnyad Cochrane-analys från 2016 [\[36\]](#) där den vietnamesiska studien inkluderats så är slutsatsen att man rekommenderar användning av kortikosteroider till hiv-negativa patienter. När det gäller patienter med hiv och TBM rekommenderar man i en nyligen publicerad översikt adjuvant behandling med steroider då några bevis för att steroider till patienter med hiv med TBM skulle medföra en sämre prognos inte framkommit [\[28\]](#).

Rekommendation för glukokortikoider vid TBM

Arbetsgruppen anser att adjuvant steroidbehandling i form av betametason eller dexametason bör ges vid TBM, där rekommendationen har starkt vetenskapligt stöd för hiv-negativa patienter. Betametason till vuxen på 6–8 mg x 2 iv under de första 3 veckorna med successiv nedtrappning oralt under ytterligare 3 veckor. Alternativt kan Dexametason i ekvivalent doser ges eller i sista hand Prednisolon 60 mg/d under de första 3 veckorna med successiv avtrappning enligt ovan (8,10). Vid svårare fall kan högre dos ges såsom betametason intravenöst i dos 0,3–0,4 mg/kg/d under första veckan med avtrappning under de följande 5–7 veckorna.

Monitorering under behandling

Regelbunden monitorering under tbc-behandling syftar till att:

- säkra patientens följsamhet till behandling
- övervaka biverkningar (via patientsamtal, kroppsundersökning och blodprover)
- utvärdera behandlingseffekt

Vid högsmittsam lung-tbc föreligger behov av initial isolering på vårdavdelning av smittsamhetsskäl (se kapitel 4 [Vårdhygien](#)), men inneliggande vård kan också krävas av andra skäl när tbc-behandling startas t.ex. samtidig njur- eller leversvikt, svårigheter att ta till sig information om diagnos och behandling, pågående missbruk, småbarn eller annan person i riskgrupp närvarande i hemmet.

Tuberkulosbehandling pågår under lång tid och motiverande samtal med patienten är viktigt via regelbunden kontakt med sjuksköterska och behandlande läkare. Resistensutveckling, liksom återfall i tbc, kan bero på att läkemedlen inte har tagits enligt anvisning. Ansvarig vårdpersonal ska förvissa sig om att patienten tar sina mediciner (verifieras via kontroll av medhavd dosett) och inte avslutar behandlingen i förtid p.g.a. biverkningar eller bristande motivation. Tuberkulossjukvård fungerar bäst om den utförs av vårdpersonal med kunskap inom området, så att patienten får ett adekvat stöd och att biverkningar upptäcks och hanteras i tid. Biverkningar inklusive laboratoriemässig läkemedelspåverkan är vanligt under tbc-behandling och dessa kan ibland kräva

tillfälligt behandlingsuppehåll med återinsättning enligt särskilt schema under tät övervakning, se kapitel 13 [Biverkningar](#).

Tabell 6. Förslag på monitorering under tbc-behandling med standardlängd 6 månader

Tidpunkt	Blodprov	Visus/ färgseende ¹	Lung- röntgen	Mtb odling	Vikt ²	Besök läkare	Tbc-ssk, DOT/ dosett ³
Beh start	Tabell 1	X	X	Tabell 1	X	X	X
Vecka 1	ASAT, ALAT, bilirubin						X
Vecka 1-2	Läkemedelskoncentrationer ⁴						
Vecka 2	ASAT, ALAT, bilirubin, (krea)				X		X
Vecka 3	(ASAT, ALAT, bilirubin)						X
Vecka 4	ASAT, ALAT, bilirubin, (krea)	X			X	X ⁵	X
Vecka 6	ASAT, ALAT, bilirubin						X
Månad 2	Hb, LPK, TPK, ASAT, ALAT, bilirubin, (krea), SR, CRP	X	X ⁶	X ⁶ (sputum)	X	X	X
Mån 3, 4, 5	ASAT, ALAT, bilirubin	X			X		X
Mån 6⁷	Hb, LPK, TPK, ASAT, ALAT, bilirubin, (krea), SR, CRP	X	X ⁶		X	X	X
Mån 12-18⁷	Individuellt		X ⁶			X	
<i>Uppföljning efter avslutad behandling (se sista stycket i kapitlet)</i>							

¹ Visus och färgseende testas 1 gång/mån under behandling med etambutol.

² Dos av tbc-läkemedel justeras om vikten ändras (viktökning är vanligt i takt med tillfrisknande).

³ Daglig DOT första 1-2 v med övergång till veckodosett vid utskrivning (anpassad regim om poliklinisk patient från start), längre delningsintervall vid god följsamhet.

⁴ Justera patientens tbc-läkemedel efter koncentrationssvar, följ upp med nytt prov efter 1-2 v.

⁵ Besök utifrån lokala förutsättningar och tbc-läkarens kontakt med patienten sedan behandlingsstart.

⁶ Vid lung-tbc.

⁷ För patienter som behandlas längre tid än 6 mån bör tid erbjudas hos sjuksköterska varje månad med dosettdelning och besök till läkare minst var tredje månad.

Vid behandling som sträcker sig längre än 6 månader rekommenderas att patienten fortsättningsvis erbjuds sjuksköterskebesök med provtagning en gång i månaden och läkarbesök minst var tredje månad.

Behandlingseffekten följs upp utifrån regress av symptom och statusfynd. Vanligen förbättras symptomen inom de första behandlingsveckorna, men hosta och slem kan kvarstå längre tid hos patient med utbredd lungskada [5]. Vikten följs regelbundet under behandling för eventuell dosjustering av tbc-läkemedlen samt för att följa klinisk återhämtning. Andra traditionella biomarkörer som SR och CRP är av mer måttligt värde. Vid lung-tbc används i första hand lungröntgen eller DT för utvärdering av behandlingseffekt liksom odlingskonversion i sputum efter två månaders behandling. Förekomst av lungkavitet och utfall av 2-månaders sputumodling kan ha betydelse för behandlingsduration varför både uppföljande radiologi och 2-månaders sputumodling (vg se Tabell 6) är viktiga för

bedömningsunderlaget. Mikroskopi och PCR kan inte skilja mellan döda och levande bakterier och bör därför inte analyseras i uppföljande mikrobiologiska prov då dessa analyser kan vara positiva under lång tid efter insatt behandling och odlingskonversion. Av samma skäl går inte mikroskopi eller PCR på sputumprov efter insatt behandling att använda för ny smittsamhetsbedömning.

Modifierat monitoreringsschema vid uppföljning av extrapulmonell tbc:

- **Perifera lymfkörtlar:** vid engagemang av endast palpabla lymfkörtlar t. ex. på halsen kan det räcka att följa kliniskt status
- **Thorakal lymfkörtel-tbc:** ofta blir DT (lungröntgen kan vara tillräckligt vid t.ex. endast hiluskörtlar hos barn) aktuellt inför behandlingsavslut och vid behov även under behandlingen (viss återhållsamhet med hänsyn till förekomst av paradoxal försämring, se kapitel 13 [Biverkningar](#))
- **Tuberkulös spondylodiskit:** MR rygg inför behandlingsavslut och vid behov under behandling (t.ex. vid misstanke om terapivikt), 12 månaders behandling vid ryggmärgsengagemang
- **Tuberkulös artrit:** uppföljning av både ortoped och tbc-specialist
- **Gastrointestinal/urogenital tbc:** ultraljud/DT buk inför behandlingsavslut och vid behov under behandling, uppföljning av annan disciplin kan också behövas t.ex. urolog, gynekolog
- **Disseminerad tbc:** röntgen/ultraljud av engagerat organ inför behandlingsavslut och vid behov under behandlingen
- **Miliär tbc:** ALLTID lumbalpunktion före behandlingsstart för ev. behandling som vid CNS-tbc, röntgen/ultraljud av engagerat organ inför behandlingsavslut och vid behov under behandlingen
- **Tuberkulös uveit/oftalmit:** uppföljning av både ögonläkare (angeläget, särskilt tidigt under behandling) och tbc-specialist
- **Tuberkulös perikardit:** uppföljning av både kardiolog och tbc-specialist

Följsamhet till behandling är viktigt och kan säkras genom att patienten sväljer medicinen under överinseende, så kallad DOT (directly observed therapy) eller på distans via VOT (video observed therapy), vilket är av särskilt värde i början av behandlingen. Ett alternativt sätt vid god följsamhet är modifierad DOT där patienten regelbundet hämtar en läkemedelsdosett på mottagningen. Fortsatt daglig övervakad behandling kan övervägas för patient som har återfall i tbc, MDR-tbc, aktuellt missbruk av alkohol och/eller droger eller lider av psykisk sjukdom. Övervakad behandling med DOT har varit föremål för mycket debatt under åren [\[40, 41\]](#), men det finns retrospektiva studier som har visat att DOT kan bidra till minskad risk för resistensutveckling mot rifampicin och återfall i tbc [\[42\]](#). WHO understryker vikten av en patientvänlig behandlingsövervakning t.ex. via VOT [\[43\]](#) och att tbc-vården erbjuder en helhetssyn där hänsyn tas till individens hälsa och behov (personcentrerad vård) snarare än att utgå från ett enhetligt behandlingsupplägg baserat på en patientgrupp eller diagnos (patientcentrerad vård) [\[44\]](#).

Terapeutisk läkemedelsmonitorering (TDM)

Sammanfattning

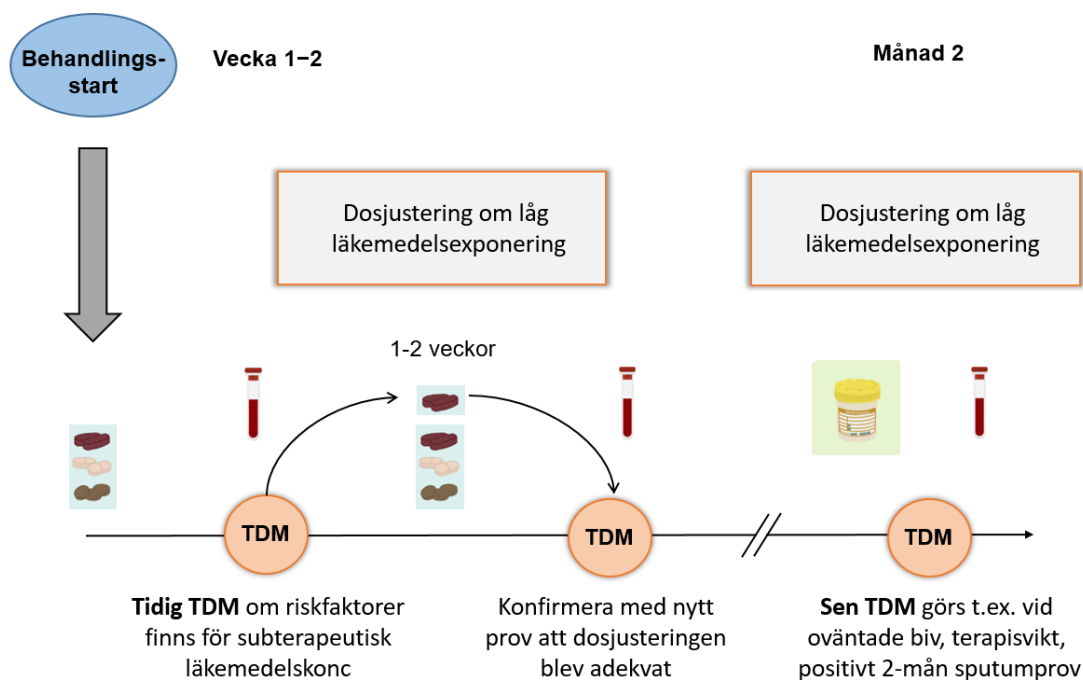
- Subterapeutiska nivåer av tbc-läkemedel i blod är vanligt och kan undvikas med hjälp av tidig mätning av läkemedelskoncentrationer (s.k. terapeutisk drogmonitorering, TDM).
- Bra att utföra TDM av främst rifampicin och isoniazid tidigt i behandlingen men också innan avslutning av intensivfasen, särskilt om tveksamt kliniskt svar eller stor bakteriebörda.
- Blodprov tas 2 och (helst) 4 timmar efter tablettintag. Vid intravenös infusion tas prov för läkemedelskoncentration direkt efter avslutad infusion.
- Dosändringar följs upp med nytt 2-timmarsprov efter 1–2 veckor.

Tuberkulosbehandling har under decennier följt konceptet "one size fits all" och även om det underlättar handläggningen har det bidragit till terapivikt, återfall efter behandlingsavslut och selektion av resistent tbc. Exponeringen av tbc-läkemedel har hög variabilitet mellan individer även med rekommenderade doser anpassade efter kroppsvikt och där rifampicin uppvisar högst variabilitet [45, 46]. Många faktorer kan påverka den läkemedelskoncentration som uppnås i blodet där läkemedelsform (oral eller intravenös beredning), samtidigt födointag och specifika läkemedelsinteraktioner är några exempel. Studier har även visat att exponeringen av tbc-läkemedel påverkas av ålder där barn oftare ligger lägre i koncentrationer, medan det omvända har observerats för gamla samt att män i jämförelse med kvinnor oftare har lägre koncentrationer [47].

Variabilitet i läkemedelsexponering av isoniazid beror till stor del på individens acetyleringsförmåga, vilket styr läkemedlets metabolism i levern. Metabolisering av isoniazid sker genom acetylering av enzymet NAT2 som har en vanlig genetisk polymorfism avseende snabb eller långsam kapacitet. Individer som är snabba acetylerare (t.ex. 80–90 % av befolkningen i Kina och Japan) riskerar subterapeutiska nivåer av isoniazid medan långsamma acetylerare (t.ex. 50–60 % av den vita och svarta befolkningen) riskerar att få biverkningar av för höga läkemedelskoncentrationer [48]. Genetisk typning av en enskild patient för NAT2 kan utföras (Akademiska laboratoriet, Uppsala), men acetyleringsförmåga kan även beräknas indirekt genom att jämföra isoniazid mot dess metabolit i ett koncentrationsprov taget 4 timmar efter dosintag (Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm). Patienter som är långsamma acetylerare kan vid tecken på biverkningar och/eller hög läkemedelskoncentration behöva sänka sin dos av isoniazid t. ex. ner mot 150–200 mg och snabba acetylerare i motsats höja dosen upp mot 450 mg om läkemedelskoncentrationen är för låg. Beakta dock att det inte är ovanligt att tidpunkten för toppkoncentrationen för isoniazid ligger vid 1 timme efter dosintag (Tabell 7). I en randomiserad studie där dosering av isoniazid styrdes baserat på NAT2 status i interventionsarmen sågs vinster både för snabba (mindre terapivikt) och långsamma (färre fall av isoniazidinducerad leverskada) acetylerare jämfört de som fick standardbehandling [49].

Subterapeutiska läkemedelsnivåer av tbc-läkemedel är vanligt, men kan undvikas med hjälp av tidig dosjustering baserat på mätning av läkemedelskoncentrationer s.k. TDM [22, 31, 50]. Viktigast är att utföra tidig TDM av rifampicin, isoniazid och pyrazinamid efter ca 1–2 veckors behandling då steady state uppnåtts (Figur 2). Blodprov för läkemedelskoncentration tas 2 och (helst) 4 timmar efter tablettintag, eftersom det är svårt att vid lågt 2-timmars värde avgöra om det beror på sant låg nivå eller endast fördröjd absorption. Vid misstanke om fördröjd absorption eller malabsorption samt vid svår tbc-sjukdom rekommenderas redan från början en provtagningsserie 2, 4 och 6 timmar efter dosintag på tom mage [31, 50]. Detta för att öka chanserna att fånga korrekt toppkoncentration av givet läkemedel med möjlighet till tidig dosjustering. Dosändringar följs upp med nytt 2-timmarsprov efter 1–2 veckor (Figur 2). Vid intravenös infusion rekommenderas koncentrationsmätning direkt efter avslutad infusion (prov ska inte tas i samma infart p.g.a. risk för kvarvarande läkemedel lokalt). Efter upprepade doser inducerar rifampicin sin egen levermetabolism, s.k. autoinduktion som i sig når steady state efter ca (2–)3 veckor [51, 52]. Läkemedelskoncentrationen av rifampicin kan därför komma att sjunka ytterligare efter de första 1–2 veckornas behandling varför upprepat koncentrationsprov av rifampicin under intensivfasen kan övervägas. Hur uttalad autoinduktionen blir i det enskilda fallet kan variera.

Figur 2. Översikt över terapeutisk läkemedelsmonitorering (TDM) under tuberkulosbehandling modifierad från van der Burgt et al [53].



Tidig TDM (efter ca 1–2 veckors behandling) rekommenderas alltid om riskfaktorer föreligger som [22, 31, 50, 54]:

- Läkemedelsinteraktioner
- Samtidig infektion med hiv
- Tuberkulos i CNS
- Tuberkulos i skelett
- Kritisk och/eller utbredd sjukdom t.ex. miliär tuberkulos
- Diabetes
- Njursvikt/dialys eller leversvikt
- Hög eller låg kroppsvikt
- Sjukdom i magtarmkanalen/tillstånd med risk för nedsatt upptag av tbc-läkemedel
- Äldre individer baserat på estimering av njurfunktion (kan ha ökad risk för intolerans/biverkningar)

Senare under behandlingen rekommenderas TDM vid:

- Långsamt behandlingssvar
- Positiv sputumodling efter två månaders behandling
- Tecken på terapivikt
- Uttalade eller oväntade biverkningar
- Misstanke om bristfällig följsamhet till behandling
- Inför övergång till konvalescentfas med färre läkemedel hos patienter med samtidiga riskfaktorer för subterapeutiska läkemedelsnivåer (se ovan)

TDM rekommenderas även vid MDR/XDR-tbc, vilket bör handläggas i samråd med nationella MDR-tbc gruppen (v.g. se kapitel 9 [Resistent tuberkulos](#)).

Det finns ännu inga vedertagna terapeutiska läkemedelsexponeringsnivåer att sikta mot vid tbc-behandling (s.k. farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) index), men angivna referensområden i nedanstående tabell för förstahandsläkemedlen kan tjäna som riktlinjer. Utöver dessa finns tilläggsinformation (se tabellens fotnötter) från nyare studier gällande farmakokinetik vid högre doser av rifampicin. Toppkoncentrationen ($C_{\max}$) av **rifampicin** rekommenderas ligga minst ≥ 8 mg/L. Om patienten inte har några biverkningar eller oroande påverkan på leverprover behövs ingen dossänkning vid koncentration >24 mg/L (övre referens) detta då flera studier indikerar bättre behandlingseffekt med bevarad säkerhet vid högre doser rifampicin än vad som används idag [19, 20]. I fallet med **isoniazid** rekommenderas att ligga inom referensområdet och ett koncentrationsprov taget 4 timmar efter dosintag kan avgöra om patienten är snabb eller långsam acetylerare. Toppkoncentration ($C_{\max}$) av **pyrazinamid** rekommenderas ligga >35 mg/L, då detta har visat sig förbättra behandlingseffekten i kliniska studier [55, 56]. Läkemedelsmonitorering av **etambutol** är främst i syfte att undvika toxicitet där höga etambutoldoser (20–25 mg/kg) associerats med ökad risk för optikusneurit (3–6 %) [57].

Tabell 7. Normalvärden för läkemedelskoncentrationer vid angiven dos tbc-läkemedel och steady state baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska översiktsartiklar och läkemedelsstudier [19, 20, 31, 45, 50, 55, 58-62]. I tillägg har läkemedelskoncentrationsnivåer under vissa tröskelvärden kunnat korreleras till ofördelaktigt behandlingsutfall i en del av läkemedelsstudierna.

Läkemedel	Dos per oralt	Indikation för TDM	$C_{\max}$ (mg/L)	AUC_{0-24h} (mg*h/L)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
Rifampicin	10–20 mg/kg	E	8–24 ^{1,2}	26,3–113 ^{1,2}	2 (3–6)	3–5
Rifabutin	300 mg	E/T	0,45–0,90	4,5	3–4	35–36
Rifapentin	600 mg ³	E	8–30 ³	324 ³	5	14–15
Isoniazid	300 mg (5 mg/kg)	E/T	3–6 ^{4,5}	15,2 ^{4,5}	0,75–2	S: 1,5, L: 4,0
Pyrazinamid	25–35 mg/kg	E/T	20–60 ⁶ (>35) ⁷	380 ⁶ (363) ⁷	1–2	9
Etambutol	25 mg/kg	(E)/T	2–6 ⁸	-	2–3	2–4 och 12–14 ⁹

¹ I klinisk studie med rifampicin 35 mg/kg intaget tillsammans med lätt föda var genomsnittligt $C_{\max}$ 35,2 mg/L (28,6–44,2) och AUC_{24h} 235 mg*h/L (166–321) efter 14 dagars behandling och $C_{\max}$ 26,7 mg/L (15,0–39,1) och AUC_{24h} 170 mg*h/L (103–266) efter 4 veckors behandling [20].

² I fas II studie med rifampicin 10 mg/kg respektive 20 mg/kg intaget tillsammans med lätt föda var genomsnittligt $C_{\max}$ 7,4 mg/L (6,1–9,9) och AUC_{24h} 26,3 mg*h/L (21,3–40,9) respektive 21,6 mg/L (16,0–31,9) och 113 mg*h/L (77,5–162) efter 14 dagars behandling [19].

³ Rifapentin 1200 mg dagligen rekommenderas inom ramen för 4-månaders behandling [2, 5] och i en fas II studie gav denna dos genomsnittligt $C_{\max}$ 30 mg/L och AUC_{24h} 587 mg*h/L efter 2–8 veckors behandling [63].

⁴ I en klinisk studie i Nederländerna (mediandos isoniazid 4,5 mg/kg) var genomsnittligt $C_{\max}$ 3,2 mg/L (range 1,3–5,2) och AUC_{24h} 15,2 mg*h/L (range 6,1–29,8), ingen uppgift om acetyleringsstatus [59].

⁵ I en klinisk studie i Tanazania (isoniazid dos 225–300 mg) var genomsnittligt $C_{\max}$ och AUC_{24h} för långsamma acetylerare 3,5 mg/L (IQR: 3,1; 3,8) och 17,1 mg*h/L (IQR: 14,7; 21,2) samt för intermediära/snabba acetylerare 3,0 mg/L (IQR: 2,8; 3,5) och 9,9 mg*h/L (IQR: 8,0; 12,1) [60]. I en etiopisk studie var genomsnittligt $C_{\max}$ hos långsamma acetylerare 5,7 mg/L, hos intermediära och snabba acetylerare 3,4 respektive 2,5 mg/L [61].

⁶ I samma studie som i fotnot 4 [59] (pyrazinamid mediandos 28,7 mg/kg) var genomsnittligt $C_{\max}$ 44,5 mg/L (33,6–60,3) och AUC_{24h} 380 mg*h/L (range 267–679).

⁷ Rekommenderad $C_{\max}$ av pyrazinamid är >35 mg/L förutsatt tolerabel biverkningsprofil [31, 55] och en annan klinisk studie har korrelerat sämre behandlingsutfall till $AUC_{24h} \leq 363$ mg*h/L [62].

⁸ Om risk för toxicitet p.g.a. ackumulering rekommenderas även dalkoncentration före nästa dos.

⁹ Bifasisk eliminering

$C_{\max}$ =maximal plasmakoncentration, AUC =arean under plasmakoncentrationskurvan, $T_{\max}$ =tid till maximal plasmakoncentration, $T_{1/2}$ =halveringstid, S=snabb acetylerare, L=långsam acetylerare, E=effekt, T=toxicitet

Terapisvikt under pågående behandling

Tecken på terapiavbrott kan vara utebliven effekt avseende patientsymtombild, viktuppgång, inflammatoriska parametrar som CRP/SR/albumin, den radiologiska bilden och/eller utfall i kontrollodling efter två månaders behandling.

Vanligaste orsaken till terapiavbrott globalt är bristfällig följsamhet till behandling, vilket alltid är det första man som vårdgivare måste undersöka. Återupptagande av daglig DOT kan vara ett sätt att trygga följsamheten, men även andra orsaker kan behöva undersökas och med ett personcentrerat sätt åtgärdas. Terapiavbrott kan också bero på undermålig läkemedelsexponering på platsen för tbc-infektionen, vilket i sig kan ha flera olika orsaker och mer beskrivet i avsnittet om TDM. Av denna anledning är det viktigt att vid misstanke om terapiavbrott utföra TDM och vid behov dosoptimera tbc-läkemedel. Det är vidare angeläget att säkra material (t.ex. sputum) för ny mykobakteriell odling och resistensbestämning då resistensutveckling under tbc-behandling förekommer som orsak till terapiavbrott. Adekvat nutrition vid tbc-sjukdom är en välkänd viktig del av behandlingen där stöd av dietist ibland krävs. Möjliga differentialdiagnoser till terapiavbrott kan vara paradoxala reaktioner under behandling (se kapitel 13 [Biverkningar](#)) eller odiagnostiserad samsjuklighet (t. ex. annan samtidig infektion eller malignitet).

Vid misstanke om terapiavbrott rekommenderas samråd med tbc-specialist och i grunden gäller ”never add a single drug to a failing regimen” dvs minst två förmodat effektiva läkemedel bör läggas till en sviktande tbc-behandling (t.ex. kinolon, pyrazinamid, etambutol, linezolid beroende på när under behandlingen terapiavbrott inträffar) i väntan på svar på ny resistensbestämning.

Behandlingsavbrott

Det är viktigt att kartlägga orsaken till behandlingsavbrott för att om möjligt förhindra nytt sådant. Handläggning av patient som avbrutit sin behandling i förtid styrs av flera faktorer:

- om avbrott sker under intensivfasen eller konsolideringsfasen
- om avbrott sker tidigt eller sent under konsolideringsfasen
- längden på sammanhängande behandlingsavbrott
- om patienten är immunsupprimerad
- om patienten redan före behandlingsavbrottet hade svagt behandlingssvar
- om patienten på nytt blir odlingspositiv
- om resistent tbc misstänks

Inför återinsättande av behandling bör ny medicinsk bedömning göras och nytt provmaterial för mykobakteriell odling med ny resistensbestämning säkras. Behandlingsavbrott under minst 2 veckors sammanhängande tid under intensivfasen eller >2 månader under konsolideringsfasen innebär vanligen att patienten behöver starta om sin behandling från början. Ny behandling bör genomföras med DOT. För mer information om handläggning vid behandlingsavbrott v.g. se kapitel 13 [Biverkningar](#).

Uppföljning efter avslutad behandling och återinsjuknande i tuberkulos

Avanmälan ska skickas in via SmiNet till Fohm i samband med behandlingsavslut. Patienten informeras om låg risk för återfall i tbc efter avslutad behandling, men vikten av att vara observant på sådana symtom och direkt kontakta vårdenheten (t. ex. inte söka primärvård vid långdragen hosta). Vidare skyddar inte genomgången behandling mot ny tbc-smitta och immunologiska tester för tbc (IGRA, TST) förblir för majoriteten sannolikt positiva livet ut. Både pulmonell och extrapulmonell tbc ska följas upp med ett avslutande läkarbesök 6 (-12) månader efter behandlingsavslut för information/rådgivning och för att upptäcka tidiga recidiv. Vid lung-tbc rekommenderas även en avslutande lungröntgen och vid kvarstående förändringar och/eller andningsbesvär en spirometri inklusive mätning av diffusionskapacitet då såväl obstruktiv som restriktiv lungfunktionsnedsättning och gasutbytesstörning kan uppstå efter genomgången lung-tbc, se avsnitt om PTLT i kapitel 5 [Pulmonell och pleural tuberkulos](#).

Återinsjuknande enligt WHO definieras som en patient som tidigare behandlats för tbc-sjukdom där behandlingen varit komplett och/eller uppnått kriterier för bot och sedan insjuknar i tbc igen, vanligen inom ett år efter avslutad behandling [64]. Recidiv av tbc kan bero på reaktivering (relaps/sant återfall) eller ny smitta. Genetisk typning av bakteriestammen utförs på alla Mtb-isolat som en del i den nationella övervakningen och är till hjälp för att särskilja de två tillstånden [65, 66]. Uppgifter om återfallsfrekvensen i tbc varierar globalt och siffrorna är beroende av bland annat hur återfall har definierats, hur lång uppföljningstiden varit och om man i högendemisk miljö kunnat skilja äkta återfall (samma bakteriestam) från infektion med ny smitta. Nuvarande behandlingsregim, som varit densamma för läkemedelskänslig tbc sedan 80-talet, har i studier från högendemisk miljö visat på generellt låg återfallsfrekvensen (2–7 %) efter 6-månaders standardbehandling [1, 13]. Frekvensen tbc recidiv efter fullföljd behandling av känslig tbc i lågendemiska länder, dit Sverige räknas, ligger vanligen kring 1–2 % [65]. I en retrospektiv populationsbaserad studie i region Stockholm (1996–2016) med en uppföljningstid på i genomsnitt 10 år fann man efter att ha exkluderat de odlingsnegativa återfallen, att andelen bekräftade återfall med helgenomsekvensering var 71% (12/17) resulterande i en återfallsfrekvens på 0,5% [66]. I en systematisk granskning var återfallsfrekvensen i tbc 3,4 % (IQR 1,6–6,0) baserat på 42 studier från lågendemisk miljö (genomsnittlig tbc incidens 11 fall/100 000 invånare, majoriteten från Nordamerika och Europa) med i mediantal en uppföljningstid på 7,8 år [67]. Studierna var heterogena och fem av dem fokuserade på återfall efter MDR-tbc behandling med genomsnittlig återfallsfrekvens på 6,5 % (IQR 4,4–8,5). De studier som hade inkluderat molekylärbiologisk analys visade att 81% av återfallen var sanna återfall d v s orsakade av samma bakteriestam. Även om återfallsfrekvenserna generellt är låga, är risken för insjuknande i tbc många gånger förhöjd för en individ som redan behandlats en gång för tbc jämfört med en individ utan sådan historik.

Patienter som tidigare genomgått behandling av läkemedelskänslig tbc (om ingen misstanke föreligger om inadekvat behandlingsregim eller bristfällig följsamhet) kan vid recidiv påbörja standardbehandling i väntan på resultat från resistensmönster, där analys med snabb molekylär resistenspåvisning mot framförallt rifampicin med PCR-metodik men också isoniazid (vissa metoder kräver högre bakteriebörda) är angelägen som komplement till den slutgiltiga resistensbestämningen som kräver positiv Mtb-odling och därför är långsammare.

Referenser

1. Fox, W., G.A. Ellard, and D.A. Mitchison, *Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications*. Int J Tuberc Lung Dis, 1999. **3**(10 Suppl 2): p. S231-79.
2. World Health Organization, *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care*. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>.
3. Iseman, M.D., *A clinician's guide to tuberculosis*. 2000, Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Mitchison, D.A., *Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis, 2000. **4**(9): p. 796-806.
5. World Health Organization, *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care*. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240108141>
6. CRYPTIC, *Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis: an International Consortium*. [updated October 24th, 2018]
7. Doyle, R.M., et al., *Direct Whole-Genome Sequencing of Sputum Accurately Identifies Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Faster than MGIT Culture Sequencing*. J Clin Microbiol, 2018. **56**(8).
8. Enkirsch, T., et al., *Systematic Review of Whole-Genome Sequencing Data To Predict Phenotypic Drug Resistance and Susceptibility in Swedish Mycobacterium tuberculosis Isolates, 2016 to 2018*. Antimicrob Agents Chemother, 2020. **64**(5).
9. Peloquin, C.A., et al., *Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids*. Chest, 1999. **115**(1): p. 12-8.
10. Peloquin, C.A., et al., *Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids*. Int J Tuberc Lung Dis, 1999. **3**(8): p. 703-10.
11. Peloquin, C.A., et al., *Pharmacokinetics of pyrazinamide under fasting conditions, with food, and with antacids*. Pharmacotherapy, 1998. **18**(6): p. 1205-11.
12. Peloquin, C.A., et al., *Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with antacids*. Antimicrob Agents Chemother, 1999. **43**(3): p. 568-72.
13. Romanowski, K., et al., *Predicting tuberculosis relapse in patients treated with the standard 6-month regimen: an individual patient data meta-analysis*. Thorax, 2018.
14. Hamilton, C.D., et al., *The value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse*. Int J Tuberc Lung Dis, 2008. **12**(9): p. 1059-64.
15. Saukkonen, J.J., et al., *Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med, 2025. **211**(1): p. 15-33.
16. Dorman, S.E., et al., *Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis*. New England Journal of Medicine, 2021. **384**(18): p. 1705-1718.
17. Louie, J.K., et al., *Experience With Four-Month Rifapentine and Moxifloxacin-Based Tuberculosis Treatment in San Francisco*. Open Forum Infect Dis, 2024. **11**(4): p. ofae178.
18. World Health Organization, *Concept Note. Dose optimization of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol in the treatment of drug-susceptible tuberculosis*. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/hq-tuberculosis/dose-optimization-concept-note.pdf?sfvrsn=934ab3e2_2.
19. Boeree, M.J., et al., *A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(9): p. 1058-65.
20. Boeree, M.J., et al., *High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial*. Lancet Infect Dis, 2017. **17**(1): p. 39-49.
21. Velasquez, G.E., et al., *Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2018. **198**(5): p. 657-666.
22. Mota, L., et al., *Therapeutic drug monitoring in anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis*. Int J Tuberc Lung Dis, 2016. **20**(6): p. 819-26.
23. Maug, A.K.J., et al., *First-line tuberculosis treatment with double-dose rifampicin is well tolerated*. Int J Tuberc Lung Dis, 2020. **24**(5): p. 499-505.
24. Svensson, E.M., et al., *The Potential for Treatment Shortening With Higher Rifampicin Doses: Relating Drug Exposure to Treatment Response in Patients With Pulmonary Tuberculosis*. Clin Infect Dis, 2018. **67**(1): p. 34-41.

25. Te Brake, L.H.M., et al., *Increased bactericidal activity but dose-limiting intolerance at 50 mg/kg–1 rifampicin*. European Respiratory Journal, 2021: p. 2000955.
26. Nahid, P., et al., *Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(7): p. e147-e195.
27. Cresswell, F.V., et al., *Intensified antibiotic treatment of tuberculosis meningitis*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019. **12**(3): p. 267-288.
28. Donovan, J., et al., *A clinical practice guideline for tuberculous meningitis*. Lancet Infect Dis, 2026. **26**(2): p. e96-e111.
29. Meya, D.B., et al., *Trial of High-Dose Oral Rifampin in Adults with Tuberculous Meningitis*. N Engl J Med, 2025. **393**(24): p. 2434-2446.
30. Charlie, L., et al., *Safety and efficacy of high-dose rifampicin in the management of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis*. Int J Mycobacteriol, 2021. **10**(3): p. 312-319.
31. Mårtson, A.G., et al., *Therapeutic drug monitoring in patients with tuberculosis and concurrent medical problems*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020: p. 1-17.
32. Launay-Vacher, V., H. Izzedine, and G. Deray, *Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Tuberculosis in Patients with Renal Failure*. Clinical Pharmacokinetics, 2005. **44**(3): p. 221-235.
33. Nijland, H.M., et al., *Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(8): p. 1001-7.
34. Altıparmak, M.R., et al., *Is isoniazid ototoxic in patients undergoing hemodialysis?* Nephron, 2002. **92**(2): p. 478-80.
35. Siskind, M.S., D. Thienemann, and L. Kirlin, *Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature*. Nephron, 1993. **64**(2): p. 303-6.
36. Prasad, K., M.B. Singh, and H. Ryan, *Corticosteroids for managing tuberculous meningitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**(4): p. Cd002244.
37. Wiysonge, C.S., et al., *Interventions for treating tuberculous pericarditis*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **9**(9): p. Cd000526.
38. Prasad, K., J. Volmink, and G.R. Menon, *Steroids for treating tuberculous meningitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(3): p. Cd002244.
39. Thwaites, G.E., et al., *Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(17): p. 1741-1751.
40. Rusen, I.D., et al., *Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome*. Int J Tuberc Lung Dis, 2007. **11**(2): p. 120-1.
41. Karumbi, J. and P. Garner, *Directly observed therapy for treating tuberculosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5): p. Cd003343.
42. Weis, S.E., et al., *The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis*. N Engl J Med, 1994. **330**(17): p. 1179-84.
43. World Health Organization, *Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence*. 2018. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513456>.
44. World Health Organization, *A people-centred model of TB care (2017)*. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2017/a-people-centred-model-of-tb-care-2017>.
45. Motta, I., A. Calcagno, and S. Bonora, *Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization?* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018. **14**(1): p. 59-82.
46. Abulfathi, A.A., et al., *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifampicin in Human Tuberculosis*. Clin Pharmacokinet, 2019.
47. Devaleenal Daniel, B., G. Ramachandran, and S. Swaminathan, *The challenges of pharmacokinetic variability of first-line anti-TB drugs*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. **10**(1): p. 47-58.
48. Ellard, G.A., *Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis*. Clin Pharmacol Ther, 1976. **19**(5 Pt 2): p. 610-25.
49. Azuma, J., et al., *NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(5): p. 1091-101.
50. Peloquin, C., *The Role of Therapeutic Drug Monitoring in Mycobacterial Infections*. Microbiol Spectr, 2017. **5**(1).
51. Acocella, G., *Clinical pharmacokinetics of rifampicin*. Clin Pharmacokinet, 1978. **3**(2): p. 108-27.
52. Loos, U., et al., *Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration*. Klin Wochenschr, 1985. **63**(23): p. 1205-11.
53. van der Burgt, E.P., et al., *End TB with precision treatment!* Eur Respir J, 2016. **47**(2): p. 680-2.

54. Kwara, A., et al., *Pharmacokinetics of First-Line Antituberculosis Drugs Using WHO Revised Dosage in Children With Tuberculosis With and Without HIV Coinfection*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2015.
55. Chideya, S., et al., *Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(12): p. 1685-94.
56. Rockwood, N., et al., *Concentration-Dependent Antagonism and Culture Conversion in Pulmonary Tuberculosis*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(10): p. 1350-1359.
57. Chamberlain, P.D., et al., *Ethambutol optic neuropathy*. Curr Opin Ophthalmol, 2017. **28**(6): p. 545-551.
58. Alsultan, A. and C.A. Peloquin, *Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update*. Drugs, 2014. **74**(8): p. 839-54.
59. Magis-Escurra, C., et al., *Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin*. Int J Antimicrob Agents, 2014. **44**(3): p. 229-34.
60. Denti, P., et al., *Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Newly Diagnosed Pulmonary TB Patients in Tanzania*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0141002.
61. Sileshi, T., et al., *Correlation of N-acetyltransferase 2 genotype and acetylation status with plasma isoniazid concentration and its metabolic ratio in ethiopian tuberculosis patients*. Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 11438.
62. Pasipanodya, J.G., et al., *Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes*. J Infect Dis, 2013. **208**(9): p. 1464-73.
63. Savic, R.M., et al., *Defining the optimal dose of rifapentine for pulmonary tuberculosis: Exposure-response relations from two phase II clinical trials*. Clin Pharmacol Ther, 2017. **102**(2): p. 321-331.
64. World Health Organization, *Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014 and January 2020*, Geneva: World Health Organization Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505345>.
65. Afshar, B., et al., *Surveillance of tuberculosis (TB) cases attributable to relapse or reinfection in London, 2002-2015*. PLOS ONE, 2019. **14**(2): p. e0211972.
66. Norrby, M., et al., *Whole genome sequencing of recurrent tuberculosis in Stockholm County 1996–2016*. Journal of Public Health and Emergency, 2020. **4**.
67. Rosser, A., F.M. Marx, and M. Pareek, *Recurrent tuberculosis in the pre-elimination era*. Int J Tuberc Lung Dis, 2018. **22**(2): p. 139-150.

9. Resistent tuberkulos

Sammanfattning

- MDR-tbc definieras som *M.tuberculosis* resistent mot rifampicin och isoniazid och XDR-tbc som MDR-tbc med ytterligare resistens mot en kinolon samt minst ett till förstahandsläkemedel mot MDR-tbc (bedakilin och/eller linezolid, se [Tabell 2](#)).
- ”Never add a single drug to a failing regimen”.
- Isoniazidresistent tbc kan behandlas i 6 mån med rifampicin, etambutol, pyrazinamid och levofloxacin.
- Behandlingstider ned till 6 månader för MDR-tbc finns nu bland de rekommenderade regimerna. Kontakt med nationella MDR-gruppen rekommenderas då patientselektion är avgörande för behandlingstid och då riktlinjerna förändras i snabb takt (jerker.jonsson@folkhalsomyndigheten.se)

Resistent tbc sprids världen över och är ett ökande problem med ca 400 000 nya fall per år ([1](#)). Kromosomala punktmutationer hos Mtb för olika läkemedel uppstår *de novo* i olika frekvenser. Resistens uppstår först när den resistent subpopulationen selekteras fram av exempelvis otillräcklig behandling. Redan 1950 visades att singelterapi leder till resistens ([2](#)), vilket i tbc-sammanhang har lett till axiomet ”never add a single drug to a failing regimen”. Risken för resistensutveckling minskar avsevärt med en adekvat kombinationsterapi. ([3](#))

Tabell 1. Översiktstabell behandling resistent tbc. Förutsätter känslighet för övriga preparat.

Resistens/Intolerans	Regim	Kommentar
Isoniazid (INH)	6 mån RIF+PZA+EMB+ kinolon eller 2 mån RIF+EMB+PZA följt av 10 mån RIF+EMB	Levofloxacin att föredra framför moxifloxacin pga interaktion med RIF.
Rifampicin (RIF)	2 mån INH+PZA+EMB+kinolon följt av 10 mån INH+EMB+kinolon * MDR-tbc behandling rekommenderas av WHO om känslighet mot INH inte kan bekräftas	Totalt ca 12 mån behandling, ev längre
Pyrazinamid (PZA)	2 månader RIF+INH+ EMB följt av 7 mån RIF+INH	Totalt 9 mån behandling. Ovanlig monoresistens för Mtb som bör bekräftas vid referenslaboratorium, ses dock naturligt hos <i>M.bovis</i> .
Etambutol (EMB)	Standardbehandling utan EMB	
Isoniazid + Rifampicin	MDR-tbc behandling	Se separat avsnitt nedan

*Expert opinion

Behandling vid monoresistens mot isoniazid

Isoniazid är ett av de viktigaste tbc-läkemedlen med hög baktericid aktivitet. Isoniazid-resistent tbc är förhållandevis vanligt förekommande globalt (8 %) och även i Sverige (7,5 %, 2024). Resistensmutationer identifieras vid molekylärbiologisk resistensbestämning med antingen låggradig (mutation i *inhA*), eller höggradig resistens (oftast mutationer i *katG*), varav *katG* är vanligast. Upp till 30 % av isoniazid-monoresistens kan missas då inte alla mutationer ingår vid kommersiell molekylärbiologisk resistensbestämning direkt på sputum, vilket gör att rutinmässig resistensbestämning med helgenomsekvensering från behövs.

Behandlingsrekommendationen från WHO 2018 för isoniazid-resistent tbc grundar sig på observationella studier på fler än 5400 patienter (4) och består av rifampicin, etambutol, pyrazinamid och kinolon i 6 månader. Denna behandling kan ges empiriskt vid påvisad INH-monoresistens då kinolonresistens är ovanlig i denna grupp (ca 1%) men resistensbestämning bör utföras för kinoloner med antingen molekylärbiologisk resistensbestämning eller helgenomsekvensering (utförs rutinmässigt på alla sekvenser som skickas till FoHM för epidemiologisk typning). Vid lungkavitet och/eller odlingspositivitet efter 2 månaders behandling rekommenderas förlängd behandling till totalt 9 månader. Om kinolon inte kan ges rekommenderar WHO behandling med rifampicin, etambutol och pyrazinamid i 6 månader, vilket vårdprogramgruppen anser endast gäller patienter med begränsad sjukdom. Om pyrazinamid inte tolereras under mer än 2 månader ges behandling med rifampicin och etambutol i ytterligare 10 månader (12 månader totalt).

Vid bekräftad *inhA*-medierad resistens (vanligen låggradig isoniazid-resistens) kan högdos isoniazid möjligen övervägas (10–15 mg/kg), där likvärdig baktericid effekt har setts som för känsliga isolat och standarddos isoniazid (5). Observera att större jämförande studier gällande högdos-isoniazid och *inhA*-resistens saknas. Koncentrationsmätning av isoniazid rekommenderas särskilt i dessa fall, då uppnådda koncentrationer i hög grad beror på individens acetyleringsstatus (N-acetyltransferas, NAT2) som styr läkemedelsnedbrytningen.

Terapeutisk läkemedelsmonitorering rekommenderas, ffa för rifampicin. Med tanke på interaktion mellan rifampicin och moxifloxacin (sänkt exponering av moxifloxacin) så rekommenderas levofloxacin (< 45 kg: 750 mg, > 45 kg: 1000–1500 mg) i första hand när man använder en kinolon (6).

Behandling vid monoresistens mot pyrazinamid

Monoresistens mot pyrazinamid är mycket ovanligt och bör i första hand omkontrolleras vid referenslaboratorium. *M. bovis* är dock naturligt resistent mot pyrazinamid. Om pyrazinamid inte kan ges rekommenderas 9 månaders behandling med rifampicin och isoniazid med tillägg av etambutol de första 2 månaderna. Bakgrunden är de studier under slutet av 1970-talet som visade att den dåvarande behandlingen med rifampicin och isoniazid kunde kortas från 9 månader till 6 månader efter tillägg av pyrazinamid, som har en utmärkt steriliserande effekt och minskar risk för relaps (7). Terapeutisk läkemedelsmonitorering är av värde för att säkra adekvat läkemedelsexponering.

Behandling vid monoresistens mot rifampicin

Enligt WHO bör rifampicinresistent tbc behandlas såsom MDR-tbc. I länder som Sverige med tillförlitlig resistensbestämning av isoniazid samt adekvata andrahandsalternativ kan en individualiserad regim övervägas vid känslighet för övriga preparat. Vid överkänslighet, svåra biverkningar eller isolerad rifampicinresistens kan pyrazinamid, isoniazid, etambutol och en kinolon i 2 månader, följt av isoniazid, etambutol och kinolon i ytterligare minst 10 månader (12 månader totalt) övervägas även om evidensgraden är mycket låg (expert opinion). Terapeutisk läkemedelsmonitorering rekommenderas alltid samt kontakt med MDR-tbc expertråd.

Multiresistent tbc (MDR-tbc)

MDR-tbc definieras som *M.tuberculosis* resistent mot isoniazid och rifampicin. Pre-XDR definieras som MDR-tbc med ytterligare resistens mot en kinolon och XDR-tbc (extensively drug-resistant tuberculosis) som MDR-tbc med resistens mot en kinolon och ytterligare minst ett av de övriga Grupp A -läkemedlen d v s bedakilin och linezolid. Kontakt med nationella MDR-tbc gruppen rekommenderas i samtliga fall för diskussion och uppföljning av behandling, då rekommendationerna ändras snabbt (jerker.jonsson@folkhalsomyndigheten.se). För doser, se tabell 3 och Annex 2 sid 93–99 av WHO's behandlingsrekommendationer (8).

Tabell 2. Läkemedelsbehandling av MDR-tbc enligt WHO sedan 2019. Pretomanid är ett mycket effektivt läkemedel men ingår i nuläget enbart i fasta regimer såsom BPaLM.

Läkemedelsgrupper vid MDR-tbc behandling	Läkemedel och förkortning	
Grupp A: Inkludera alla tre läkemedlen	Levofloxacin/moxifloxacin	Lfx/Mfx
	Bedakilin	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupp B: Lägg till ett eller båda läkemedlen	Klofazimin	Cfz
	Cycloserin	Cs
Grupp C: Lägg till för att komplettera regim när läkemedel från Grupp A och B inte kan användas	Etambutol	Emb
	Pyrazinamid	Pza
	Delamanid	Dlm
	Imipenem-cilastatin/meropenem	Ipm-Cln/Mpm
	Amikacin	Am
	Etionamid/Protionamid	Eto/Pto
	p-aminosalicylsyra	PAS

Tabell 3. Rekommenderade doseringar för läkemedel vid MDR-tbc. Se tabell sida 95-96 i WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019).

Läkemedel	Viktbaserad dos	Dos
Levofloxacin / Moxifloxacin	11-14 mg/kg	750 mg- 1g x 1 400-800 mg 1 x 1
Bedakilin	Laddningsfas 2v 400 mg dagligen ¹	200 mg 1 x 1, tre dagar i veckan (tas med fet mat)
Linezolid		600 mg ² 1 x 1
Klofazimin		50 mg 1-2 x 2 ,behöver ej trappas in
Cycloserin ³	10-15 mg/kg	250 mg 1-2 x 2 (Max 1 g). Trappas in under 3 dagar.
Etambutol	15-25 mg/kg	400 mg 3 x 1
Pyrazinamid	20-30 mg/kg	Max 2 g x 1 (tas med fördel med mat)
Delamanid		100 mg 1 x 2 (tas med fet mat)
Imipenem-cilastatin / meropenem ⁴		1g x 3 samt amoxicillin-klavulansyra 500/125 mg x 3
Amikacin	15-20 mg/kg	Dagligen i 2v, därefter ev 3 ggr/v
Etionamid/Protonamid ³	15-20 mg/kg	250 mg 1-2 x 2 (Max 1 g). Trappas in under 3 dagar
p-aminosalicylsyra	8-12 g/day	Max 12 g, delas upp på 2-3 doser dagligen. Trappas in under 3 dagar
Pretomanid		200 mg 1x1 (tas med fet mat)

¹ Doseringen av bedakilin kan behöva justeras vid mycket lågt albumin, hög ålder alternativt uttalad njursvikt varvid kontakt med MDR-tbc gruppen rekommenderas (jerker.jonsson@folkhalsomyndigheten.se)

² Initial dos 600 mg. Kan vid biverkningar sänkas till 300 mg. Läkemedelsmonitorering rekommenderas (dalkoncentration+2 timmar).

³ Tillägg av vitamin B6 40 mg per tablett cycloserine 250 mg.

⁴ Imipenem-cilastatin och meropenem används alltid i kombination med amoxicillin-klavulansyra.

Behandling vid MDR-tbc

MDR-tbc kan i nuläget behandlas med flera olika regimer (kort standardiserad eller individualiserad längre) ([9-11](#)). I första hand rekommenderas den kortare standardiserade BPaLM regimen.

BPaLM – 6 månaders behandling av MDR-tbc

En 6 månaders behandling av MDR-tbc rekommenderas sedan maj 2022 av WHO ([10](#)). Regimen består av bedakilin, pretomanid, linezolid och moxifloxacin (BPaLM) i totalt 6 månader, baserat på resultat av studierna TB PRACTECAL och ZeNIX. TB PRACTECAL studien genomfördes av Läkare utan gränser i flera siter i Belarus, Sydafrika och Uzbekistan och inkluderade patienter ≥ 15 år, även med hivinfektion. Studien med 301 patienter visade goda resultat med 89 % utläkning jämfört 52 % med standardbehandling ([9](#)). Vid pre-XDR tbc (MDR + kinolonresistens) kan moxifloxacin uteslutas och 6 månaders behandling ges med bedakilin, pretomanid (Pa) och linezolid (600 mg) (dvs BPaL) med eventuell förlängning till 9 månader vid långsam klinisk förbättring. Regimen ska inte ges till gravida, CNS-tbc eller vid skelett-tbc då data saknas. Pretomanid är ett helt nytt läkemedel, en nitroimidazooxazin, som ter sig väl tolererat ([12](#)). Vid behandling med BPaLM kan dosen av linezolid reduceras till 300 mg dagligen efter 2-3 månader då man sett liknande behandlingsutfall med trender mot minskat risk för neuropati ([11](#)). Vårdprogramsgruppen rekommenderar att MDR-tbc gruppen alltid kontaktas gällande alla fall där behandlingen kan bli aktuell.

För barn, ungdomar samt gravida och ammande kvinnor med MDR-tbc har WHO nyligen godkänt en sexmånadersbehandling med bedakilin, delamanid, linezolid, levofloxacin och klofazimin (BDLLfxC) utifrån gynnsamma resultat av BEAT-TB studien ([13](#)). Levofloxacin eller klofazimin kan uteslutas beroende på resistens mot fluorokinoloner. WHO har även godkänt fler alternativa 9-månadersregimer, baserat på studier såsom EndTB med flera ([11](#)).

Tabell 4. Rekommenderade doseringar för läkemedel BPaLM.

Läkemedel	Dos
Bedakilin	400 mg dagligen i 2 veckor, därefter 200 mg tre dagar i veckan
Moxifloxacin	400-(800) mg 1 x 1
Linezolid	600 mg 1 x 1 *
Pretomanid (Dovprela)	200 mg 1 x 1

*Kan sänkas till 300 mg dagligen efter 2 -3 månader

Individualiserad MDR-tbc behandling

Den individualiserade, längre behandlingen ges om kortare regimer inte kan ges och bör åtminstone inledningsvis bestå av minst (4)-5 aktiva läkemedel baserat på isolatets resistensmönster (9). Om möjligt inkluderas samtliga Grupp A- läkemedel samt minst ett läkemedel från Grupp B. Injektionsläkemedlen bör som regel inte användas pga biverkningar och sämre effekt än de nya alternativen. Bedakilin används med fördel under hela behandlingstiden. Efter en induktionsfas på 4-6 månader, beroende på klinisk respons, kan man vid biverkningar eller dylikt behandla med 3-4 aktiva läkemedel resterande behandlingstid. Behandlingstiden rekommenderas fortfarande till 18-20 månader enligt WHO, dock med fokus på individuell bedömning. I Sverige rekommenderar vi 9-18 mån beroende på regim och sjukdomsgrad med individuell diskussion i nationella MDR-tbc gruppen. Flertalet fall i Sverige har behandlats 12 månader framgångsrikt, särskilt då de mest effektiva läkemedlen har kunnat användas. Få patienter återinsjuknar med MDR-tbc med samma Mtb stam i Sverige (relapsfrekvens kring 4 % mellan 1992-2014 (14), lägre därefter).

XDR-tbc behandlas enligt samma princip som MDR-tbc, där läkemedel med bekräftad känslighet väljs från Grupp A, därefter Grupp B och i sista hand Grupp C för att komma upp i minst (4)-5 aktiva läkemedel.

CNS tbc och resistens

Vid behandling av resistent tuberkulos i centrala nervsystemet (CNS) bör läkemedel med god penetration av blod-hjärnbarriären prioriteras (Tabell 5). Dessa inkluderar linezolid, kinoloner (levofloxacin, moxifloxacin), cykloserin och etionamid/prothionamide, förutsatt att känslighet hos bakterien föreligger. Förstahandsläkemedlet pyrazinamid har också god penetrans till CNS. Det finns i nuläget inga randomiserade studier avseende bäst behandling av MDR-tbc i CNS varvid diskussion med MDR-gruppen rekommenderas av varje fall.

Rekommendationer för förekomst av monoresistens mot INH och RIF vid TBM saknas och behandlingsval och behandlingstid bör därför ske i samråd med tbc-specialist. Om INH-resistensen är låggradig kan man överväga att ändå behandla med INH i relativt hög dos, pga dess goda CNS-penetration vilket medför att koncentrationen i csf även vid låggradig resistens kan överstiga MIC. RIF och PZA ges under dessa förhållanden tillsammans med INH under totalt 12 månader med tillägg av kinolon. EMB utsätts efter 2 månaders initial behandling (15).

Multiresistent tbc i CNS

WHO rekommenderar för närvarande en individualiserad, längre behandling då kortregimerna innehållande bedakilin inte är aktuella. Regimen bör bestå av flera läkemedel, beroende på allvarlighetsgrad (vanligen 4-5 totalt), där minst tre läkemedel bör ha god CNS-penetrans (linezolid, levofloxacin/moxifloxacin, cycloserin eller etionamid (tabell)). Om känslighet föreligger för pyrazinamid bör detta läkemedel ingå då det har god CNS penetrans (16).

Tabell 5. Dos och CNS-penetrans av andrahandsläkemedel vid multiresistent tuberkulos. (17, 18)

Läkemedel	Vuxendos/dygn (maxdos)	Barndos/dygn (maxdos)	Barndos >30 kg, mg	CNS-penetration (%) Suppl. Tabell 17 (19)
Grupp A				
Levofloxacin	15-20 mg/kg (1250 mg)	15-20 mg/kg	≥ 750	70-80
Moxifloxacin	400 – 800 mg	10-15 mg/kg	≥ 400	70-80
Bedakilin	Uppladdningsdos 400 mg dagligen i 2 veckor, därefter 200 mg tre dagar i veckan	Uppladdning 60-200mg dagligen första 2 veckor, därefter underhåll 20-100mg tre gånger per vecka (se Schaf et al eller FASS)		Begränsade data, troligen låg
Linezolid	600 mg	<16kg 15 mg/kg >16kg 10-12mg/kg	≥ 300 mg	70-80
Grupp B				
Klofazimin	100-200 mg (200 mg)	2-5 mg/kg	≥ 100	Ingen penetrans
Cycloserin	10-15 mg/kg (1000 mg)	15-20 mg/kg	≥ 500	50-60
Grupp C				
Etambutol		15-25 mg/kg (kap 8, tab 1)		30
Pyrazinamid		30-40 mg/kg (kap 8, tab 1)		90-100
Delamanid	100 mg x 2	25mg x 1 – 50+25 mg	>50 mg x 2	Begränsade data, låg/ej detekterbar
Etionamid	10–15 mg/kg/d (1000 mg)	15-20 mg/kg	500 mg	80-90
Meropenem (kombineras med amoxicillin-klavulansyra)	1-2 g x 3	20-40 mg/kg x 3 intravenös	1 gram x 3	20-40
Amikacin	15-20 mg/kg (1000 mg)	15-20 mg/kg	15-20 mg/kg	10-20
Övriga läkemedel				
Pretomanid	200 mg	200 mg (>30 kg)		Inga data*
Rifabutin	300-450 mg	5-10 mg/kg	150-300	50

*Pretomanid. Gällande CNS penetration i likvor av pretomanid finns inga koncentrationsstudier jämförande likvor och plasma. Däremot sågs god penetration av ¹⁸F-pretomanid PET studier (21).

Biverkningar vid MDR-tbc behandling

Risk kontra nytta är viktigt att beakta vid MDR-tbc och när man överväger utsättning av läkemedel pga biverkningar (se även [Tabell 3](#) och [4](#) i kapitel 13 [Biverkningar](#)). De läkemedel mot MDR-tbc som tolereras bäst är bedakilin, kinoloner samt klofazimin.

Linezolid är det läkemedel som överlägset är associerat med flest biverkningar. De vanligaste biverkningarna är perifer neuropati, myelosuppression samt mer ovanligt förekommande opikusneurit ([22](#)). Vid behandling med linezolid måste patienten informeras om risk för polyneuropati. Undersökning av känsel (inklusive monofilament och vibration) av extremiteterna rekommenderas månatligen (för detaljer se [23](#)). Polyneuropatin kan bli irreversibel och linezolid bör inte återinsättas. Benmärgshämning ses oftast under de första månaderna av behandlingen och blodstatus bör följas varje vecka initialt, därefter månatligen. Laktacidosis är en ovanlig men allvarlig biverkan. Läkemedelsmonitorering rekommenderas (se [Kapitel 8](#) för grundprinciper samt [Tabell 5](#) gällande linezolid). Serotonergt syndrom är en annan viktig biverkan vid samtidig behandling med MAO-hämmare och kombinationen bör undvikas.

Vid behandling med bedakilin kontrolleras EKG och QTc tid (korrigerat enligt Fredericia metoden) innan behandlingsstart, varje vecka under induktionsfas och därefter 1 gång/månad (övre gräns QTc 500 ms då behandling bör seponeras). Notera att det är korrigerad QTc tid enligt Fredericia metoden som ska beaktas (se [qxmd.com](#)). EKG-maskinens beräknade QTc tid använder metoden Bazett och överskattar ofta QTc-tiden beroende på hjärtfrekvens. Manuell bedömning av klinisk fysiolog rekommenderas innan ev utsättning av QTc förlängande läkemedel. Även klofazimin kan ge betydande QTc förlängning (medel 17 ms) liksom kinoloner. Försiktighet med bedakilinbehandling bör iakttas vid elektrolytrubbningar (K⁺, Ca⁺), obehandlad hjärtsvikt samt vid kombination med övriga QTc förlängande läkemedel, t ex ondansetron mm.

Kinolonbehandling ger en viss ökad risk för aortaaneurysm/dissektion (HR 1.66 95 % CI 1.12-2.46) även om den absoluta riskökningen är låg (82 fall av aortaaneurysm/dissektion per 1 miljon behandlingstillfällen) ([26](#)). Patienten bör informeras om risken för hälseneruptur.

Vid behandling med klofazimin bör patienten informeras om röd/brun hudmissfärgning som är reversibel men långvarig (kvarstår ca 6-12 månader efter seponering, upp till 4 år). Andra mer ovanliga biverkningar är buksmärtor och ileus. Cycloserin kan framför allt ge CNS-relaterade biverkningar som kramper, depression, psykos och suicid. För information om biverkningar och interaktioner av licensläkemedel rekommenderas Micromedex om tillgång finns via arbetsgivaren alternativt www.tbdrugsmonographs.co.uk.

Biverkningar av pretomanid inkluderar huvudvärk som är vanligast, hud- och magbiverkningar, ryggsmärta samt njur- och leverpåverkan, även om läkemedlet i tidiga läkemedelsstudier tolererades väl hos friska vuxna. Ingen klinisk fertilitetspåverkan har setts, trots experimentella djurstudier som angav nedsatt fertilitet hos hanmöss ([27](#)).

Monitorering avseende biverkningar

Sputumodlingar tas initialt veckovis tills odlingsnegativitet, därefter månadsvis. Blodstatus, leverstatus och kreatinin minst varje månad. Initiala prover bör inkludera folat- och B12 status om linezolid ges (pga risk för polyneuropati).

Tabell 6. Frekvens av monitorering vid behandling av MDR-tbc.

Monitorering	Veckovis	Månadsvis	Annan frekvens
Blodstatus	(linezolid initialt)	x	
Leverstatus		x	
Kreatinin		(x)	
Sputumodlingar	x (tills odlingsnegativitet)	x (vid odlingsneg)	
EKG (QTc) ¹			x (se text)
Distalstatus ² + visus		x (linezolid)	

¹ Vid behandling med bedakilin, klofazimin, delamanid. QTc korrigerat enligt Fredericia metoden.

² Sensibilitet för beröring, vibration, smärta samt med monofilament

Terapeutisk läkemedelsmonitorering av MDR-tbc läkemedel

Tabell 7. Terapeutisk läkemedelsmonitorering av MDR-tbc läkemedel

Läkemedel	Indikation för TDM*	Rekommenderad provtagning	Riktvärde	Kommentar
Amikacin	Toxicitet	Dalprov	<5 mg/L	1-2 gånger/veckan initialt, därefter 1 g/v när amikacin ges tre dagar i veckan
Levofloxacin	Effekt	2 h postdos (+ 6h)	AUC _{0-24h} /MIC >146 (28) Cmax 8-13 mg/L (29)	Riktvärde AUC _{0-24h} /MIC baserat på studier i <i>in vitro</i> modell (hollow-fiber) Riktvärde Cmax baserat på värden hos vuxna som ses vid normaldoser
Linezolid	Toxicitet (Effekt)	0 och 2 h postdos	Trough <2.5 mg/L (30) Target AUC/MIC > 100 (31) (Cmax > 10 -12 mg/L)	Riktvärde baserat på humandata AUC kan uppskattas av Klinisk Farmakologi, minst 0 + 2 timmarsprov. Cmax korrelerar till AUC och koncentrationer över 10 mg/L har angivits som önskvärd koncentration (32) . Enligt beräkningar av Klin Farm HS (personlig kommunikation Dr Beijer) torde AUC/MIC på 100 motsvara 10-12 mg/L i Cmax (C _{2h}), förutsatt MIC 1 mg/L eller lägre.

Uppsatta metoder saknas i nuläget i Sverige för många MDR-tbc läkemedel tex bedakilin, pretomanid, moxifloxacin.

Isolering

Vid smittsam MDR-tbc ska patienten isoleras. Resistent tbc är inte mer smittsam än känslig, men avdödningen av mykobakterier kan ta längre tid pga mindre effektiv behandling, varför längre isolering än för infektion med känslig tbc behövs. I många fall kan patienten ändå vara smittfri innan negativa resultat av odlingsprover svarats och effektiv behandling minskar snabbt smittsamheten (33). Sputumprover för mykobakterieodling (ej mikroskopi eller PCR) bör samlas varje vecka under vårdtiden.

Grundregel gällande isoleringstid

Grundregeln är att patienter med smittsam MDR-tbc bör isoleras tills odlingsnegativitet uppnås (två konsekutivt tagna sputumodlingar) samt att följande kriterier måste uppnås innan patienten kan skrivas ut:

1. Adekvat MDR-tbc-behandling baserad på resistensmönster, är insatt och tolereras
2. Klinisk förbättring med minskad hosta
3. Patienten är införstådd med behandling och accepterar fortsatt poliklinisk behandling

Situationer då förkortad isoleringstid kan övervägas

- Vid låg bakteriebörd och utan utbredd sjukdom, som till exempel frånvaro av kaverner, kan man överväga att häva isoleringen efter att en odling för mykobakterier pågått i 4 v utan växt, förutsatt att ovanstående tre kriterier är uppfyllda. Minsta möjliga isoleringstid blir då kring 1 månad.

Vid immunsuppression eller utbredd/kaviterande sjukdom eller om patienten delar bostad med barn <5 år bör grundregeln om isoleringstid följas. Diskussion med den nationella MDR-tbc gruppen rekommenderas.

Uppföljning

I samband med behandlingsavslut rekommenderas radiologisk undersökning för att ha som utgångsläge inför eventuellt förnyade symtom. Klinisk uppföljning rekommenderas två gånger under ett år efter behandlingsavslut.

Referenser

1. Global tuberculosis Report WHO 2024 <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
2. TREATMENT of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid; a Medical Research Council investigation. Br Med J. 1950;2(4688):1073-85.
3. Antoni Bruzgielewicz, Anna Rzepakowska, Ewa Osuch-Wójcikiewicz, Kazimierz Niemczyk, Rafał Chmielewski. Tuberculosis of the head and neck - epidemiological and clinical presentation. Archives of medical science : AMS. 2014;10(6):1160-6.
4. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531412/>.
5. K. E. Dooley, S. Miyahara, F. von Groote-Bidlingmaier, X. Sun, R. Hafner, S. L. Rosenkranz, et al. Early Bactericidal Activity of Different Isoniazid Doses for Drug Resistant TB (INHindsight): A Randomized Open-label Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020.
6. H. M. Nijland, R. Ruslami, A. J. Suroto, D. M. Burger, B. Alisjahbana, R. van Crevel, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007;45(8):1001-7.
7. Wallace Fox, Gordon A. Ellard, Denis A. Mitchison. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1999;3(10):S231-S79.
8. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>.
9. World Health Organization. (2020). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332397>.
10. WHO. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. 22 May 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>.
11. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Report No.: ISBN 978-92-4-010724-3. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380799/9789240107243-eng.pdf?sequence=1>.
12. European Medicines Agency. Dovprela (pretomanid) product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dovprela-epar-product-information_en.pdf.
13. C. Padmapriyadarsini, V. Vohra, A. Bhatnagar, R. Solanki, R. Sridhar, L. Anande, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022;76(3):e938-46.
14. L. Davies Forsman, J. Jonsson, C. Wagrell, J. Werngren, M. Mansjo, M. Wijkander, et al. Minimum inhibitory concentrations of fluoroquinolones and pyrazinamide susceptibility correlate to clinical improvement in MDR-TB patients - a nationwide Swedish cohort study over two decades. Clin Infect Dis. 2018.
15. R. B. Rock, M. Olin, C. A. Baker, T. W. Molitor, P. K. Peterson. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev. 2008;21(2):243-61, table of contents.
16. R. Nau, F. Sorgel, H. Eifert. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. Clin Microbiol Rev. 2010;23(4):858-83.
17. WHO. Operational Handbooks Module 4: Treatment Module 4: treatment and care Annex 4. Dosing of medicines used in TB regimens, adults and children. <https://tbksp.who.int/en/node/3053>.
18. Schaaf S & Hughes J. Current Treatment of Drug Resistant Tuberculosis in Children. Indian J Ped 2024;91(8):806-816.
19. Joseph Donovan, Fiona V. Cresswell, Elizabeth W. Tucker, Angharad G. Davis, Ursula K. Rohlwick, Julie Huynh, et al. A clinical practice guideline for tuberculous meningitis. The Lancet Infectious Diseases.
20. F. P. Siegal, D. Eilbott, H. Burger, K. Gehan, B. Davidson, A. T. Kaell, et al. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia/arthritis. AIDS. 1990;4(5):433-41.
21. Filipa Mota, Camilo A. Ruiz-Bedoya, Elizabeth W. Tucker, Daniel P. Holt, Patricia De Jesus, Martin A. Lodge, et al. Dynamic 18F-Pretomanid PET imaging in animal models of TB meningitis and human studies. Nature Communications. 2022;13(1):7974.
22. Z. Lan, N. Ahmad, P. Baghaei, L. Barkane, A. Benedetti, S. K. Brode, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. The Lancet Respiratory medicine. 2020;8(4):383-94.
23. Queensland Health, Australia. Treatment of tuberculosis in adults and children Version 2.1 – July 2015 <https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/ams/tb-guideline-treatment.pdf> [



24. N. Ahmad, S. D. Ahuja, O. W. Akkerman, J. C. Alffenaar, L. F. Anderson, P. Baghaei, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821-34.
25. A. H. Diacon, R. Dawson, F. von Groote-Bidlingmaier, G. Symons, A. Venter, P. R. Donald, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):943-53.
26. B. Pasternak, M. Inghammar, H. Svanström. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678.
27. K. Boekelheide, M. Olugbosi, J. Nedelman, D. Everitt, E. Smith, M. Betteridge, et al. Male reproductive hormones in patients treated with pretomanid. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(6):558-65.
28. S. Ghimire, B. Maharjan, E. M. Jongedijk, J. G. W. Kosterink, G. R. Ghimire, D. J. Touw, et al. Levofloxacin pharmacokinetics, pharmacodynamics and outcome in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2019;53(4).
29. C. Lange, R. E. Aarnoutse, J. W. C. Alffenaar, G. Bothamley, F. Brinkmann, J. Costa, et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):645-62.
30. S. Wasserman, J. C. M. Brust, M. T. Abdelwahab, F. Little, P. Denti, L. Wiesner, et al. Linezolid toxicity in patients with drug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1146-54.
31. Mathieu S Bolhuis, Onno W Akkerman, Marieke G G Sturkenboom, Samiksha Ghimire, Shashikant Srivastava, Tawanda Gumbo, et al. Linezolid-based Regimens for Multidrug-resistant Tuberculosis (TB): A Systematic Review to Establish or Revise the Current Recommended Dose for TB Treatment. *Clin Infect Dis*. 2018;67(suppl_3):S327-S35.
32. A. Galar, M. Valerio, P. Muñoz, L. Alcalá, X. García-González, A. Burillo, et al. Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10).
33. A. S. Dharmadhikari, M. Mphahlele, K. Venter, A. Stoltz, R. Mathebula, T. Masotla, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(9):1019-25.

10. Tuberkulos hos barn

Sammanfattning

- Barns ålder påverkar risken att insjukna i tbc. Tuberkulos hos barn (primär-tbc) skiljer sig i organmanifestation, symtom och radiologiska fynd från tbc hos vuxna (postprimär-tbc).
- Spädbarn och småbarn yngre än 2 år har ökad risk för allvarliga tbc-former där förloppet kan gå snabbt.
- Mikrobiologisk bekräftelse är svårare att fånga hos barn jämfört med vuxna men ska eftersträvas i möjligaste mån, särskilt om smittkällan är okänd.
- Barn med tbc före puberteten är sällan smittsamma.
- Behandling av tbc hos barn följer samma principer som för vuxna men dosering per vikt varierar under uppväxten och WHO rekommenderar nu kortare behandlingstider för okomplicerad primär-tbc.
- Barn med LTBI ska som regel erbjudas behandling.
- Perinatal tbc är en ovanlig men allvarlig form av tbc.
- Spädbarn och småbarn yngre än 2 år som exponerats i signifikant grad för smittsam tbc, ska bedömas skyndsamt och erhålla postexpositionsprofylax efter att tbc-sjukdom har uteslutits.

En omfattande beskrivning av tbc hos barn kan inte ges inom ramen för vårdprogrammet och många i vårdprogrammet beskrivna principer gäller även för barn. Därför belyses i detta kapitel framför allt viktiga särdrag vid pediatrik tbc. Eftersom tbc-sjukdom hos barn är ovanligt i Sverige, rekommenderas alltid utredning och behandling i samråd med regionsjukhus som har specialkompetens inom pediatrik tbc.

Sjukdomsmanifestationer i olika åldrar

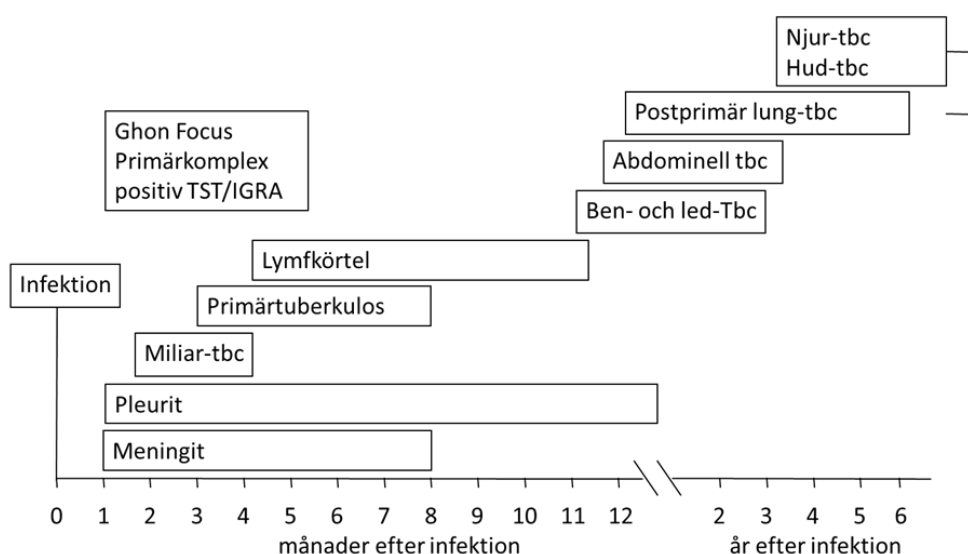
I Sverige hittas över hälften av fallen med tbc-sjukdom hos barn vid screening av högriskgrupper eller vid kontaktspårning, och barn är då i allmänhet asymtomatiska. Speciellt bland förskolebarn är kliniskt debuterande tbc ovanlig. I länder med hög förekomst av tbc, som ofta bidragit till internationella rekommendationer, är förhållandet det motsatta.

Ålder har stor betydelse för risken att insjukna i tbc-sjukdom och för vilken klinisk tbc-manifestation patienten utvecklar. Barnläkaren Arvid Wallgren beskrev det typiska naturalförloppet av tbc hos barn i Göteborg och Stockholm under 1930- och 40-talet vilket visar inom vilket tidsförlopp efter smitta de olika tbc-manifestationerna vanligen uppträder ([figur 1](#)) ([1](#)). Späda och unga småbarn har ett omoget immunförsvar (framför allt mindre effektiv T-cells-funktion) och därför en ökad risk för att insjukna i svår/disseminerad tbc, främst miliär tbc och meningit ([2](#)). Barn i skolålder före pubertet har en relativt låg risk för att insjukna i tbc, medan risken att utveckla tbc-sjukdom ökar markant under puberteten.

Före puberteten är primär-tbc den dominerande kliniska formen, där intrathorakala manifestationer är vanligast. Typiska manifestationer är Ghon fokus (liten ofta subpleural parenkymförtätning på platsen för den primära infektionen), primärkomplex (kombination av Ghon fokus och förstörd dränerande lymfkörtel), intrathorakal lymfadenopati och pleurit. Förstörade hiluslymfkörtlar komprimerar ibland bronker vilket kan leda till hyperinflation eller atelektas. Utbredda parenkymförändringar och kaverner ses sällan hos barn men kan förekomma hos ungdomar. Den vanligaste extrathorakala manifestationen är perifer lymfadenit, vilken framför allt drabbar lymfkörtlar i halsregionen. Tuberkulös meningit, perikardit, osteomyelit (50 % som spondylit)

och abdominell tbc förekommer ibland. Från och med puberteten blir det vid lung-tbc vanligare med samma typ av lungförändringar som hos vuxna, inklusive utbredda lungparenkymförändringar och kaverner. Hud-tbc och urogenital tbc är sena manifestationer som sällan ses hos barn och ungdomar. Ögontuberkulos (både som hypersensitivitetsreaktion och äkta infektion) är ovanlig hos barn och ungdomar. Perinatal tbc är en ovanlig men allvarlig tbc-manifestation, se nedan.

Figur 1. Tuberkulos-naturalförlopp efter infektion med tbc (mod. efter A. Wallgren: The timetable of tuberculosis, Tubercle 1948;29:245-251)



Symtom

Ju yngre barnen är desto mer ospecifika är symtomen vid aktiv sjukdom. Vanliga symtom är trötthet, subfebrilitet, nedsatt matlust/sämre viktökning och ospecifik irritabilitet, det vill säga liknande symtom som vid många andra vanligare sjukdomar i den åldern. Äldre barn och ungdomar brukar ha ett långsamt sjukdomsförlopp liknande vuxna medan spädbarn och unga småbarn kan försämrast snabbt, varför man behöver ha en hög grad av misstanke för att kunna ställa diagnosen i tid. Tuberkulös meningit är extra viktigt att hitta tidigt, eftersom prognosen annars är dålig. Meningism och för tuberkulös meningit typisk påverkan av kranialnerverna (framför allt N. oculomotorius, abducens och facialis) saknas ofta i initialt skede. Ofta blir det riskfaktorer (smitta i familjen, ursprung i högincidensområde) som leder tankarna rätt.

Med tilltagande ålder blir symtomen ofta tydligare och mer organspecifika men vissa extrathorakala manifestationer som till exempel abdominell eller osteoartikulär tbc kan ge bara subtila ospecifika symtom och därför vara svåra att upptäcka tidigt.

Mikrobiologisk diagnostik

Endast positiv mykobakterieodling kan säkra diagnosen och samtidigt ge möjlighet till resistensbestämning. Det är dock svårare att få mikrobiologisk diagnos hos barn och i de flesta studier lyckas det bara hos ca 30–40 % av barn med vanlig primär tbc (3) och mikroskopi är positiv i mindre än 15 %. Orsaken till det är bland annat att bakteriemängden ofta är låg vid primär tbc (paucibacillär infektion), och mykobakterierna oftare finns i intrathorakala lymfkörtlar än i lungparenkym. Dessutom har barn sämre hostkraft än vuxna, vilket gör att vanligt

sputumprov har låg sensitivitet. Tuberkelbakterier påvisas i mer än 50 % i sputumprov hos ungdomar efter puberteten eller genom att kombinera mer invasiva undersökningar som inducerat sputum, VSK, bronkoskopi med BAL och biopsier av infekterad vävnad (perifera eller intrathorakala lymfkörtlar, pleura, peritoneum mm) hos yngre barn ([4,5, Kötz, opublicerade data](#)). Det är inte helt klarlagt om bronkoskopi och BAL har högre sensitivitet än tre ventrikelsköljningar på tre olika dagar men bronkoskopi möjliggör utöver bronksköljningen (och i samma narkos utförd ventrikelsköljning) också endo- och transbronkiell biopsi av lymfkörtlar, rekanalisering av komprimerade bronker och utredning av eventuell differentialdiagnos. Annat möjligt provmaterial är inducerat sputum d v s upphostat sputum eller luftvägssekret erhållet via djup farynxug/larynxug efter inhalation av hyperton koksalt (3-5 %). I erfarna händer kan denna metod framgångsrikt användas ner till ca 1 års ålder ([6](#)). I enstaka fall kan även biopsi av intrathorakala lymfkörtlar via esofagus och ultraljud vara aktuellt för att säkra diagnostiskt material. Faecesprov analyserat direkt på provet med särskilt anpassad PCR-teknik framhålls av WHO som ett komplement vid diagnostik av tuberkulos hos barn. Odling av mykobakterier i feces och urin har variabel sensitivitet hos barn. Därför får dessa prover inte ersätta prover från luftvägarna vid misstänkt pulmonell tbc.

Trots de beskrivna begränsningarna bör mikrobiologisk bekräftelse alltid eftersträvas hos barn i alla åldrar. Odling av minst tre prov från luftvägar vid tre olika tidpunkter är standard vid misstänkt pulmonell tuberkulos. Vid misstänkt meningit bör likvor undersökas (så stor volym som möjligt, helst minst 5 ml) ([7](#)), vid annan extrapulmonell tbc bör i möjligaste mån infekterad vävnad biopsieras. Detta är extra viktigt vid okänd smittkälla, misstanke om resistent bakteriestam, komplicerad/svår tbc samt vid immunsuppression.

Molekylärbiologiska metoder används som komplement till odlingar, för detaljer hänvisas till kapitel 7 [Diagnostik av tbc-sjukdom](#).

Immunologiska tester

Både TST (Tuberculin skin test, slentrianmässigt kallat "PPD") och IGRA (till exempel Quantiferon, T-SPOT.TB) används som en del i det diagnostiska pusslet för både tbc-sjukdom och LTBI hos barn, men ingen av testerna kan vid positivt resultat skilja aktiv sjukdom från latent infektion och inte heller skilja gammal från nylig smitta. Likaså kan ett negativt TST eller negativ IGRA inte säkert utesluta infektion. IGRA har inte bättre sensitivitet än TST för att upptäcka infektion eller sjukdom, men däremot högre specificitet än TST eftersom IGRA inte korsreagerar med BCG och inte heller med de flesta NTM. Om TST används i första hand och utfaller positivt, ska det kompletteras med ett IGRA-test för att underlätta bedömningen om det positiva TST-resultatet beror på tbc-infektion eller BCG-vaccination respektive infektion med NTM. För mer detaljerad information om TST (testsubstans, praktiskt genomförande och tolkningssvårigheter) hänvisas till [Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos](#) (sida 14, Tuberkulintest).

Både TST och IGRA kan ge positiva resultat redan hos nyfödda men som regel har nyfödda och unga spädbarn på grund av omoget immunförsvar nedsatt reaktivitet i båda metoderna.

Det har länge funnits osäkerhet om IGRAs sensitivitet hos yngre barn, ffa under 2 år. På sistone har dock kommit mer evidens att sensitivitet av IGRA är jämförbar med TST även i denna åldersgrupp ([8](#)). Internationella guidelines har börjat rekommendera IGRA för barn i alla åldrar ([9](#)). Även i Skandinavien finns sedan tidigare goda erfarenheter att använda IGRA hos barn yngre än 2 år.

Vi rekommenderar därför följande användning av TST och IGRA:

- Barn i alla åldrar: TST eller IGRA
- BCG-vaccinerade barn i alla åldrar: i första hand IGRA

- Immunsupprimerade barn i alla åldrar eller andra situationer där man vill optimera sensitiviteten: TST och IGRA

Cut-off-värden för när TST bedöms som positivt beror på flera olika faktorer, bland annat BCG-status, ålder, immunstatus, det epidemiologiska läget, typ av tuberkulin med mera. För det mest använda tuberkulinet (2 TU av RT23, SSI Köpenhamn) bedöms TST vara positivt om:

- > 6 mm hos immunsupprimerade (alla åldrar) eller ovaccinerade barn eller
- > 10 mm hos friska vuxna eller BCG-vaccinerade barn

Att kombinera TST och IGRA ökar sensitiviteten för att upptäcka tbc-infektion i alla åldrar. Ett sådant förfarande kan vara klokt att använda hos barn med stor misstanke om aktiv sjukdom eller vid hög risk för sjukdomsprogression vid infektion, t ex spädbarn med närkontakt till högsmittsam tbc, immunsupprimerade eller undernärda barn.

Radiologi

Alla barn/ungdomar med misstänkt latent tbc-infektion eller tbc-sjukdom bör undersökas med vanlig lungröntgen. Radiologiska fynd på lungröntgen är hos barn med primär-tbc ofta mer ospecifika (lymfkörtelförstoring, atelektas, hyperinflation, ospecifika infiltrat, pleuravätska) eller diskreta (Ghon-focus, primärkomplex) än hos vuxna (10). DT thorax ska inte användas som rutin, bland annat kan gränsstora eller lätt förstörade intrathorakala lymfkörtlar vara svårtolkade men saknar klinisk betydelse som enskilt fynd och ska därför inte ge anledning till onödig utredning eller behandling. Däremot är DT en bra metod för utredning av oklara fynd på slätröntgen, kartläggning av bronkanatomin vid misstänkt bronkkompression eller för planering av biopsi av intrathorakala lymfkörtlar mm. Ultraljud av thorax håller på att utvärderas som metod för att upptäcka och monitorera tbc-orsakad lymfadenopati hos barn men är inte rutin ännu.

MR är bästa metoden för att upptäcka tidiga tbc-typiska meningitförändringar: Gadolinium-MR har bästa sensitivitet att upptäcka kontrastuppladdning i (basala) meningier och cisterner samt miliära leptomeningeala noduli och "diffusion-weighted" MR är bästa metoden för att detektera tidiga och små ischemiska förändringar. Även för att upptäcka komplikationer i form av sena förändringar av tbc-meningit som vaskulit/infarkt, hydrocefalus, nekroser och tuberkulom, är MR bästa undersökningsmetod.

Smittsamhet

Den låga bakteriemängden vid primär tbc i kombination med sämre hostkraft (så att smittsam aerosol inte bildas) gör att barn före puberteten sällan är smittsamma. Om man däremot aktivt manipulerar luftvägarna vid t ex intubation, bronkoskopi, sugning eller sondsättning ökar risken att det kan bildas en smittsam aerosol även hos yngre barn. Från och med puberteten ökar hostkraften och ungdomar insjuknar oftare i postprimär vuxenliknande tbc med mer parenkymengagemang inklusive kavernbildning med hög bakteriebörda, vilket kan resultera i högre smittsamhet.

Eftersom smittsamheten beror på flera olika faktorer (ålder, hostkraft, radiologisk bild, kliniska symtom) måste alltid en individuell bedömning göras av vilka vårdhygieniska åtgärder som är relevanta. Späd- och småbarn behöver vanligen inte isoleras men skall av försiktighetsskäl vårdas i enkelrum (bland annat kan smittsamma anhöriga finnas). Ungdomar från puberteten får likställas med vuxna avseende smittsamheten. Vid aktiv

manipulation av luftvägar enligt ovan skall alltid andningsskydd (FFP3) och visir/skyddsglasögon användas utöver basala hygienåtgärder oavsett patientens ålder.

Behandling

Behandling av barn med tbc genomförs i många avseenden enligt samma principer som för vuxna men det finns några viktiga skillnader. Det är vanligt att man inte kan påvisa tuberkelbakterier hos barn med tbc-sjukdom. Efter odlingsprover säkrats är det därför sällan meningsfullt att invänta svar för att ta ställning till behandling av tbc-sjukdom. Beslut om behandling måste tas utifrån en kombination av anamnes, kliniska fynd samt immunologiska och radiologiska undersökningar. Särskilt viktigt är att starta behandling för misstänkt tuberkulös meningit så tidigt som möjligt, framför allt vid typiska likvorfynd (pleocytos med lymfocytär/monocytär övervikt, lågt glukoskvot, högt albumin), känd tbc-exposition, kranialnervspåverkan eller typiska röntgenfynd (kontrastuppladdning i flera basala meninger, hydrocefalus, tecken till ischemi/stroke). Negativt TST och/eller IGRA och negativ odling kan inte utesluta en aktiv infektion och är inte ovanlig vid svår sjukdom (7). Bara undantagsvis kan det vara klokt att vänta med behandlingen, t ex när man misstänker infektion med resistent mykobakteriestam hos kliniskt stabil patient utan eller med bara ringa symtom.

Barn skiljer sig vad gäller farmakokinetiska förhållanden från vuxna. Det leder till att barn efter nyföddhetsperioden behöver högre läkemedelsdoser relaterat till kroppsvikt för att nå adekvata serum- respektive vävnadskoncentrationer. I tabell 1 anges rekommendation för dosering av standardläkemedel till barn. Från ca 16års-ålder kan vuxen-doseringar användas.

Tabell 1. Dosering av standardläkemedel mot tuberkulos till barn.

Läkemedel ¹	Standarddos (mg/kg/dag) enligt WHO 2022	Maximaldos Standard (mg)	Meningitdos ² (mg/kg/dag)	Maximaldos meningit (mg)
Rifampicin	15 (10-20)	600 ³	20-30 ³	600 ³
Isoniazid	10 (7-15)	300	(10)-20	500
Pyrazinamid	35 (30-40)	2000	(30)-40	2000
Etambutol	20 (15-25)	1600	(15-25)	1600
Levofloxacin	15-20 (25)	750 (1000)	15-20 (25)	750 (1000)
Ethionamid	-	-	15-20 fördelat på 2-3 doser	750
Pyridoxin ⁴	10 mg/100 mg INH	40 mg		
Intermittent behandling för LTBI				
Rifapentin ⁵ (en gång per vecka) Gäller barn från 2 år	10-14kg: 300mg 14-25kg: 450mg 25-32kg: 600mg 32-50kg: 750mg > 50kg: 900mg	900	-	-
Isoniazid (en gång per vecka)	2-11 år: 25 mg/kg > 12 år: 15 mg/kg	900	-	-

¹ Alla läkemedel ges en gång per dag om ingenting annat anges i tabellen. Alla doseringar avser peroral behandling.

² Enligt Handbook of child & adolescent tuberculosis (11)

³ Vid svåra former av tuberkulos med hög bakteriebörda och framför allt meningit diskuteras högre Rifampicindoser.

⁴ Pyridoxin ges bara till barn som ammas, undernärda barn/ungdomar, vid mjölk- eller köttfri kost, gravida eller ammande ungdomar eller barn med symptomatisk HIV-infektion under tiden när patienten får isoniazid. Tablett eller spädd injektionsvätska kan användas.

⁵ Licenspreparat. Leveransproblem de senaste åren.

Farmakokinetiska förhållanden hos (prematura) nyfödda är ytterligare annorlunda (bl a omogen acetyleringsförmåga), varför pediatrika standarddoser bland annat kan ge för höga isoniazid- och för låga rifampicin-koncentrationer. I dessa ovanliga situationer rekommenderas kontakt med erfaren kollega i området, att vara frikostig med att analysera läkemedelskoncentrationer och tät monitorering av potentiella biverkningar.

Det finns kommersiella mixturer för några läkemedel och läkemedelskombinationer. Några läkemedel kan krossas och lösas i vatten eller beställas i specialberedningar via Apotek Produktion & Laboratorier (APL), vg se kapitel 18 om [läkemedelsförteckning](#) för detaljer. Om barnet har svårt att svälja tabletter hjälper ibland tablettöverdrag ("Medcoat") som kan köpas på apotek eller skrivas ut via hjälpmedelskort. Organisationen "STOP TB Partnership" har tagit fram några upplösbara tabletter innehållande enskilda läkemedel och läkemedelskombinationer. Tabletterna kan fås via licens, var god se www.stoptb.org för detaljer.

Biverkningar av standardläkemedlen mot tbc är mindre vanligt än hos vuxna men förekommer och behöver övervakas på ett liknande sätt (vg se [behandlingskapitlet](#)). Ändringar i behandlingen behöver sällan göras på grund av biverkningar och det är ovanligt att man behöver avbryta behandlingen helt.

Användning av etambutol rekommenderas som del i standardbehandlingen men det får beaktas att ovanliga biverkningar som nedsatt visus och påverkan av färgseendet är svårt att monitorera hos små barn.

Etambutol har en dålig CNS-penetration. Vid behandling av tbc-meningit kan det därför övervägas att ersätta etambutol med levofloxacin eller etionamid som har en mycket bättre CNS-penetration (12).

Standardbehandling för barn har hittills varit samma som för vuxna dvs 2 månader intensivfas med 3 läkemedel (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid) vid känslig stam eller 4 medel (tillägg av ethambutol) vid okänd stam följt av 4 månader konsolideringsfas med isoniazid och rifampicin. Den nyligen publicerade SHINE-studien (Shorter treatment for minimal tuberculosis in children) har visat lika bra behandlingsresultat för en kortare behandlingstid (4 månader) (13,14). Denna behandling består av samma intensivfas (3-4 medel i 2 månader), men följt av bara 2 månader konsolideringsfas med isoniazid och rifampicin. WHO har därför uppdaterat sina rekommendationer och rekommenderar nu den kortare behandlingen om alla följande förutsättningar är uppfyllda (15):

- Barnet är mellan 3 mån och 16 år
- Barnet har bara lindriga symptom
- Tbc-infektion är begränsad till lungor och/eller perifera lymfkörtlar
- Det föreligger bara lätta rtg-förändringar (t ex förändringar i bara en lob, intratorakal körteltbc utan bronkkompression, okomplicerad pleurit, ingen kavern, inga utbredda infiltrat, ingen miliar-tbc)
- Negativ mikroskopi om luftvägsprover har tagits (sputum, VSK, inducerat sputum).
- Det föreligger ingen känd eller misstänkt resistens mot de fyra standard-läkemedlen

Många barn som insjuknar i tbc i Sverige uppfyller dessa kriterier och för dem är det då tillräckligt med fyra månaders behandling. De barn med tbc som inte uppfyller alla kriterier enligt ovan, ska fortsätta behandlas med standardbehandlingen i 6 månader.

Tbc-sjukdom med rifampicin-resistenta stammar (monoresistens och MDR) är ovanligt hos barn och skall handläggas i samråd med nationella MDR-gruppen och tbc-kunnig barnläkare.

WHO rekommenderar "Directly observed therapy" (DOT) för alla patienter med tbc-sjukdom. Detta har sällan praktiserats för okomplicerad tbc-sjukdom hos barn i Sverige. Däremot rekommenderas tät kontakt mellan familj och mottagning, förslagsvis en gång per vecka de första 2 månaderna, sedan kan besöksintervallet ofta glesas ut. För de få fallen av pediatrik tbc orsakade av resistent stammar föreslås DOT, antingen via besök på mottagningen, sjukvård i hemmet eller VOT (video observed treatment).

Latent tuberkulosinfektion

LTBI hos barn och ungdomar definieras som positiv TST och/eller IGRA, och avsaknad av kliniska symtom, normala inflammationsparametrar och normal lungröntgen. Alla röntgenförändringar (även förstörade hiluskörtlar och/eller små finnodulära apikala förändringar) hos barn ska inge misstanke om aktiv infektion och kräver bedömning om vidare utredning är indicerad. Tillståndet är inte smittsamt.

Alla barn och ungdomar med LTBI skall som regel erbjudas preventiv behandling för att minska risken för progression till aktiv sjukdom. Nyss genomgången infektion med tuberkelbakterier är kopplat till ökad risk för sjukdomsprogression från LTBI till tbc-sjukdom. Småbarn och ungdomar har en ökad risk att insjukna i tbc-sjukdom. Allvarliga läkemedelsbiverkningar förekommer sällan hos i övrigt friska barn/ungdomar.

Hos patienter med leversjukdom eller behandling med andra levertoxiska mediciner samt vid instabila psykosociala förhållanden måste dock för- och nackdelar av preventiv behandling noga övervägas.

Det är viktigt att poängtera att det är vårdnadshavares ansvar att behandlingen genomförs på ett korrekt sätt. Framför allt vid psykisk ohälsa är det viktigt att ungdomar inte får tag i läkemedlen då suicid genom överdosering av isoniazid har förekommit. Ensamkommande asylsökande kan vara en riskgrupp.

Vanligaste behandling för LTBI hos barn är numera kombinationen isoniazid och rifampicin i 3 månader. Denna behandling är troligen associerad med bättre följsamhet än en längre behandling med ett preparat och leder sällan till biverkningar varför den rekommenderas i första hand. Historiskt har monoterapi med isoniazid i 6–9 månader varit den vanligaste behandlingsregimen. Den kan fortfarande användas, t ex om kombinationsbehandlingen inte tolereras. Intermittent behandling (en gång per vecka) med isoniazid och rifapentin är ett möjligt behandlingsalternativ för barn från 2 år om rifapentin-tillgänglighet kan säkras. Vid isoniazid-monoresistens hos index-fallet behandlas LTBI vanligen med rifampicin i 4 månader. Om det bedöms som sannolikt att LTBI orsakas av MDR-tbc kan behandling med levofloxacin i 6 månader övervägas.

Personer som behandlas för LTBI bör ha regelbundna återbesök för stöd och motivering samt monitorering av eventuella biverkningar.

Postexpositionsprofylax

Vid exponering för smittsam tbc kan spädbarn och unga småbarn snabbt insjukna i allvarliga former av tbc varför ansvarig läkare ska ta kontakt med tbc-kunnig barnläkare så snart som möjligt. Barnet undersöks avseende kliniska symtom, lungröntgen och immunologiskt test. Postexpositionsprofylax påbörjas så fort tbc-sjukdom har uteslutits för att förhindra manifest infektion och man väntar inte på ev IGRA/ TST konversion. WHO (och VP-gruppen) rekommenderar postexpositionsprofylax för barn yngre än 5 år men barn yngre än 2 år viktigast att behandla eftersom de har störst risk att insjukna i svår tbc. Behandlingen sker vanligen med isoniazid i 3 månader. Därefter upprepas lungröntgen och immunologiskt test. Om alla undersökningar utfaller negativt, kan behandlingen avslutas och barnet ofta erbjudas BCG-vaccination. Om den immunologiska utredningen visar

tecken på infektion (men fortsatt normal lungröntgen och inga symtom), har barnet LTBI och behandlingen med isoniazid förlängs med 3-6 månader.

Om barnet har exponerats för isoniazidresistent tbc, ersätts isoniazid med rifampicin. I fall av rifampicinresistens eller MDR-tbc kan eventuell levofloxacin (om stammen känslig för levofloxacin) användas, samråd med tbc-kunnig kollega rekommenderas.

Perinatal tuberkulos och tuberkulosexposition under neonatalperioden

Vid perinatal tbc kan infektionen ske in utero, under förlossningen eller, vilket är det vanligaste, strax efter förlossningen (16). Barn kan vara sjuka redan vid förlossning eller insjukna tidigt, ofta under de första fyra levnadsveckorna. Perinatal tbc är ovanligt i Sverige men har utan eller vid sent insatt behandling hög morbiditet och mortalitet. Infektionsrisken in utero för barnet är förhöjd om modern har behandlats mot tbc-sjukdom kortare tid än 2 månader. Det är också en ökad infektionsrisk postnatalet om modern är behandlad kortare tid än 2 veckor eller fortfarande är mikroskopipositiv trots minst 2 veckors behandling vid förlossningen.

Utredning

Alla nyfödda som kan ha smittats intrauterint, måste noga utredas avseende tecken till eventuell perinatal tbc med klinisk undersökning, ultraljud buk (hepatosplenomegali, levergranulom), lungröntgen, TST (IGRA) och ventrikelsköljning. Om moderns sjukdom är känd vid förlossningen, skall placentan skickas för tbc-odling och PAD.

Vid misstanke om aktiv sjukdom (t ex feber, respiratorisk påverkan, hepatosplenomegali, CNS-påverkan) eller om barnet är prematurt/underviktigt ska utredningen omedelbart kompletteras med lumbalpunktion, vid lungförändringar VSK och/eller bronkoskopi med BAL, och eventuellt ytterligare provmaterial beroende på symtom och undersökningsfynd. Behandlingen mot tbc-sjukdom ska inledas utan dröjsmål så fort lämpligt provmaterial är säkrat.

Postexpositionsprofylax

Om tbc-sjukdom kan uteslutas ska barnet erhålla postexpositionsprofylax med isoniazid eller isoniazid/rifampicin (17). Om ett nyfött barn har exponerats postnatalet för smittsam tbc är utredning med klinisk undersökning, lungröntgen och TST (IGRA) tillräcklig. Om dessa undersökningar är normala, ska barnet erhålla postexpositionsprofylax i 3 månader och sedan testas på nytt (vg se avsnitt postexpositionsprofylax).

Om modern har behandlats i minst 2 månader och inte längre är smittsam vid förlossningen, behöver inte postexpositionsprofylax ges.

Behandling

Pediatriska doseringsrekommendationer för de fyra standardläkemedlen baserar sig på farmakokinetiska studier av äldre barn. Farmakokinetiska studier av nyfödda och prematura barn saknas nästan helt. Pediatriska doser kan resultera i både för höga och för låga koncentrationer hos nyfödda och spädbarn. Isoniazid ska ges med maximal dos om 10 mg/kg. Regelbunden kontroll av transaminaser är nödvändig och terapeutisk läkemedelsmonitorering (TDM) bör övervägas.

Mödrar med tbc ska om möjligt inte separeras helt från sina nyfödda barn men båda ska börja med tbc-behandling så snart som möjligt. Under tiden modern bedöms som smittsam ska hon träffa barnet i ett annat rum än det egna vådrummet, bära munskydd, hosta i engångsnäsduk och umgås med barnet bara under begränsad tid. När det är säkerställt att moderns bakterier är känsliga för isoniazid och rifampicin och både mor och barn är insatta på och tolererar adekvat behandling, kan restriktioner lättas. Samma principer gäller för mödrar med MDR-tbc när modern får adekvat behandling och barnet postexpositionsprofylax med fluorokinolon. Om modern

har XDR-tbc, ska modern separeras från barnet under tiden hon bedöms som smittsam. Alternativt ska säkra infektionskontrollåtgärder vidtas.

Ammning

Barn till mödrar med tbc-sjukdom som får standardläkemedel kan ammas (undantag disseminerad eller bröst-tbc) eftersom infektionsrisken via bröstmjolk hos adekvat behandlad kvinna och risk för läkemedelsbiverkningar hos barnet anses som låg. Barn till mödrar med MDR/XDR ska inte ammas.

Barn till mödrar med LTBI (med eller utan behandling) behöver vare sig undersökas eller behandlas och kan ammas omedelbart.

Referenser

1. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle* 1948; 29:245-51.
2. Marais BJ. Childhood tuberculosis: epidemiology and natural history of disease. *J Indian Pediatr* 2011. doi:10.1007/s12098-010-0353-1
3. Schaaf S, Marais BJ, Carvalho I, Seddon JA. Challenges in childhood tuberculosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R et al, eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 234-262.
4. Nejat S, Buxbaum C, Eriksson M, et al. Pediatric tuberculosis in Stockholm: a mirror to the world. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 313(3):224-27. doi: 10.1097/INF.0b013e31823d923c
5. Krogh K, Surén P, et al. Tuberculosis among children in Oslo, Norway, from 1998-2009. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:866-72. doi: 10.3109/00365548.2010.508461
6. Nicol MP & Zar HJ. Microbiological diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. In: *Handbook of Child & Adolescent Tuberculosis*. Oxford University Press, New York 2016
7. van Toorn R. Central nervous system tuberculosis in children. In: *Handbook of Child & Adolescent Tuberculosis*. Oxford University Press, New York 2016
8. Turner NA, Ahmed A, Haley CA, Starke JR, Stout JE. Use of Interferon-Gamma Release Assays in Children < 2 Years Old. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2023; 12(8):481-485.
9. American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 33ed, Kimberlin DW, Banerjee ED, et al, American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024.
10. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *NEJM* 2012;367:348-61.
11. Starke J and Donald P. *Handbook of Child & Adolescent Tuberculosis*. Oxford University Press, New York 2016
12. American Academy of Pediatrics. *Red Book:2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 33rd ed. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, et al (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024.
13. Chabala et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial, *Trials* 2018 Vol. 19 Issue 1 Pages 237. DOI: 10.1186/s13063-018-2608-5
14. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al for the SHINE Trial Team. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and indian children. *NEJM* 2022; 386:911-922.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence:CC BY-NC-SA 3.0 IGO
16. Bekker A. Tuberculosis in neonates and infants. In: *Handbook of Child & Adolescent Tuberculosis*. Oxford University Press, New York 2016
17. Snow K, Bekker A et al. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatric Respiratory reviews* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.02.001>

11. Tuberkulos vid graviditet

Sammanfattning

- Gravida blir inte smittade med tuberkulos (tbc) lättare än andra, men risken att insjukna är förhöjd postpartum och sannolikt också under graviditet.
- Symtomen på tbc är desamma hos gravida som hos icke-gravida, men kan ofta vara mer diskreta och svårbedömda.
- Intrauterin smitta är mycket ovanlig och majoriteten av de spädbarn som insjuknar i tbc har smittats efter förlossningen.
- Gravida behandlas med samma läkemedel och doser som icke-gravida.
- Kvinnor som behandlas för tbc kan amma med vissa undantag.

Risk för smitta och sjukdom hos den gravida kvinnan

I samband med graviditet ställer immunförsvaret om sig för att förhindra avstötning av fostret, vilket ökar risken för att insjukna i tbc-sjukdom. En gravid kvinna blir dock inte lättare smittad med tbc än andra. Flera registerbaserade studier har visat förhöjd incidens postpartum ([1, 2](#)) medan andra inte funnit en sådan ökning ([3](#)). En nyligen genomförd svensk studie, påvisade en 40 % högre risk att insjukna i tbc-sjukdom under graviditet och 90 % högre postpartum, jämfört med risken att insjukna utanför någon av dessa perioder ([4](#)). Det är möjligt att ökningen postpartum inkluderar fall som debuterat subkliniskt under graviditeten ([5](#)). För kvinnor från högincidensländer innebär detta att en redan relativt hög risk blir mycket hög, varför screening av gravida kvinnor från högincidensländer rekommenderas i Sverige.

Symtom

Symtomen på tbc är överlag desamma hos gravida som hos icke-gravida, men kan vara diskreta och svårbedömda ([6, 7](#)). Besvär som till största del beror på tbc, t ex påtaglig trötthet, kan misstolkas och tillskrivas graviditeten ([8](#)) och den viktuppgång som följer graviditeten kan initialt maskera en vikt förlust. En ökad andel extrapulmonell tbc har beskrivits, vilket också kan försena diagnosen ([9](#)). När immunförsvaret återgår till det normala efter förlossningen kan symtom på tbc bli mer uttalade ([5](#)).

Utredning

Provtagning för mikrobiologisk diagnostik skiljer sig inte från icke-gravida. Lungröntgen är riskfri för fostret, och kan göras när som helst under graviditeten och amning ([10](#)). Även DT thorax kan ibland behöva genomföras, då med minsta möjliga stråldos. DT av buken rekommenderas generellt bara vid livshotande tillstånd under graviditet, varför ultraljud bör användas i första hand.

Komplikationer av tuberkulos

Det finns studier som tyder på att gravida kvinnor med tbc oftare föder prematurt, och att risken är större för missfall, för tidig födsel och låg födelsevikt för tiden ([11-13](#)). Det är infektionen och inte behandlingen som ökar risken för komplikationer, och tidig behandling har visats minska risken ([14, 15](#)).

Överföring till barnet

Intrauterin smitta är mycket ovanlig, men kan förekomma om kvinnan under graviditeten har en obehandlad disseminerad tbc (16). I sällsynta fall kan barnet smittas vid passagen genom förlossningskanalen.

Majoriteten av de spädbarn som utvecklar tbc har smittats via luften efter förlossningen av en mamma eller annan anhörig med obehandlad lung-tbc. Risken för överföring via bröstmjolk bedöms som försumbar, men överföring kan förekomma vid tbc i bröstkörtlar och vid disseminerad tbc. För handläggning av misstänkt maternell överföring av tbc, se kapitel 10 om [tbc hos barn](#).

Behandling av aktiv tuberkulos

Gravida behandlas enligt samma princip för behandling som icke-gravida och med samma dosering. Koncentrationsbestämning av åtminstone rifampicin rekommenderas. Isoniazid, etambutol och rifampicin passerar placenta-barriären, men någon ökad frekvens av fosterskador har inte iakttagits hos människa. Aminoglykosider ska inte ges till gravida på grund av risk för ototoxisk effekt på fostret. Kinoloner kan användas vid stark indikation, t ex läkemedelsresistens. Risken för leverbiverkningar är förhöjd vid behandling under graviditet (17).

För att behandla MDR-tbc krävs behandling med ett antal andrahandsmedel. Gravida med MDR-tbc ska, som alla MDR-fall, handläggas i samråd med experter inom området.

D-vitamin

Se även [kapitel 14](#). D-vitamin kan ges till gravid. Risken vid amning anses vara försumbar för ett fullgånget barn vid doser upp till 20 µg/dygn till modern. Vid högre doser är det oklart om barnet samtidigt ska få D-droppar, men D-droppar bör inte ges vid doser högre än 100 µg per dag (18).

K-vitamin inför förlossning

Rifampicin kan i okänd frekvens orsaka vitamin K-beroende koagulationsrubbning. Ett litet antal fallrapporter har beskrivit blödningar hos nyfödda barn till rifampicin-behandlade mödrar, men kontrollerade studier saknas. Behandling med K-vitamin rekommenderas inte generellt.

Handläggning i samband med förlossning

Infektionsläkare och/eller vårdhygieniker ska kontaktas, liksom tbc-kunnig barnläkare. En patient som behandlas för tbc i lungor/luftvägar med en förmodat känslig stam bedöms vara smittfri efter cirka 14 dagars behandling om det samtidigt sker en klinisk förbättring. Vid misstanke om smittsam tbc ska förlossning ske på isoleringsrum och eftervård på infektionsklinik. Vid mikroskopinegativ lung-tbc utan kavern kan kvinnan förlösas på förlossningsavdelning med eftervård i enkelrum, även om hon behandlats mindre än två veckor. Tbc-kunnig barnläkare ska bedöma alla nyfödda där modern har tbc-sjukdom (inklusive extrapulmonell) och som har behandlats mindre än 2 månader vid tiden för förlossning. Placenta ska skickas för odling och PAD om modern behandlats mindre än två månader, se kapitel 10 om [tbc hos barn](#).

Amning

Kvinnor som behandlas för tbc kan amma. Det finns ytterst få studier om standardmedlen mot tuberkulos (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, etambutol) eller aminoglykosid passerar över i modersmjölk i sådan utsträckning att det påverkar barnet. Internationell erfarenhet talar för att så inte är fallet och andra länder rekommenderar inte heller några restriktioner vid behandling av ammande kvinnor med standardläkemedel. Vid samtidig profylaktisk isoniazidbehandling av barnet är det lämpligt att lägga sig i det lägre dosintervallet av isoniazid till barnet. Kinoloner passerar över till modersmjölk och amning bör undvikas vid kinolonbehandling (19, 20).

Latent tuberkulos hos gravid kvinna

Se kapitel 15 om [Latent tbc](#)

Referenser

1. Zenner D, Kruijsaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(7):779-84.
2. Bothamley GH, Ehlers C, Salonka I, Skrahina A, Orcau A, Codecasa LR, et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):304.
3. Espinal MA, Reingold AL, Lavandera M. Effect of pregnancy on the risk of developing active tuberculosis. *J Infect Dis*. 1996;173(2):488-91.
4. Jonsson J, Kuhlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *Eur Respir J*. 2019.
5. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1192-9.
6. Carter EJ, Mates S. Tuberculosis during pregnancy. The Rhode Island experience, 1987 to 1991. *Chest*. 1994;106(5):1466-70.
7. Cheng VC, Woo PC, Lau SK, Cheung CH, Yung RW, Yam LY, et al. Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(5):313-7.
8. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001;56(6):494-9.
9. Llewellyn M, Cropley I, Wilkinson RJ, Davidson RN. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax*. 2000;55(2):129-32.
10. Vock P. Clinical perspective on diagnostic X-ray examinations of pregnant patients - What to take into account. *Phys Med*. 2017;43:165-71.
11. El-Messidi A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: a population-based study of 7.8 million births. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):797 e1- e6.
12. Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(5):727-33.
13. Dennis EM, Hao Y, Tamambang M, Roshan TN, Gatlin KJ, Bghigh H, et al. Tuberculosis during pregnancy in the United States: Racial/ethnic disparities in pregnancy complications and in-hospital death. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194836.
14. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol*. 1998;15(5):303-6.
15. Tripathy SN, Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;80(3):247-53.
16. Chang CW, Wu PW, Yeh CH, Wong KS, Wang CJ, Chang CC. Congenital tuberculosis: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):216-9.
17. Beck-Friis J, Studahl M, Yilmaz A, Andersson R, Lonnermark E. Increased risk of hepatotoxicity and temporary drug withdrawal during treatment of active tuberculosis in pregnant women. *Int J Infect Dis*. 2020.
18. Klinisk farmakologi KUFH-os, Region Stockholm. Janusinfo. Amning. Vitamin D3 (kolekalciferol) 2021 [Available from: <https://janusmed.sll.se/amning?nplids=20080306000045>].
19. M. Loveday,1,2 S. Hlangu,1 J. Furin3. STATE OF THE ART Breastfeeding in women living with tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 24(9):880–891 Q 2020 The Union <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0122>
20. Algharably, E.A.; Kreutz, R.; Gundert-Remy, U. Infant Exposure to Antituberculosis Drugs via Breast Milk and Assessment of Potential Adverse Effects in Breastfed Infants: Critical Review of Data. *Pharmaceutics* 2023, 15, 1228. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041228>

12. Tuberkulos hos personer med hiv

Sammanfattning

- Hivtest rekommenderas för alla som diagnostieras med tbc-sjukdom.
- Tbc hos immunsupprimerade kan ha en annorlunda klinisk presentation jämfört med immunkompetenta individer.
- Diagnostik och behandling av tbc-sjukdom följer samma principer som för individer utan hiv.
- Observans på interaktioner mellan hiv- och tbc-läkemedel.
- Test och behandling av latent tuberkulosinfektion (LTBI) rekommenderas till personer med hiv, särskilt de med hög risk att ha exponerats för tbc.

Bakgrund

Obehandlad hivinfektion är den starkast kända riskfaktorn för utveckling av tbc-sjukdom, både hos nyligen exponerade och hos personer med LTBI. Hos personer med obehandlad hivinfektion bedöms risken att utveckla tbc-sjukdom vara upp till 31 gånger högre än den hos personer utan hiv (1). Risken är främst korrelerad till grad av immundefekt, men har också visat sig vara associerad till virusmängd (1, 2). Risken att utveckla tbc-sjukdom hos personer med hiv reduceras kraftigt vid effektiv antiretroviral terapi (ART), oberoende av CD4-nivå vid behandlingsstart av ART (3). Studier från tbc-endemiska områden visar dock att risken för tbc-sjukdom är fortsatt förhöjd jämfört med individer utan hiv (4). Kvarstående förhöjd risk för att utveckla tbc-sjukdom under ART är associerad med inkomplett suppression av hiv RNA (2, 4). I studier från Europa har risken för tbc-sjukdom hos personer som lever med hiv främst kopplats till ursprung från högendemiskt område (5). I en dansk studie (data från 1995 till 2017) var tbc-incidensen hos personer med hiv högre än i den danska befolkningen även mer än sex månader efter start av ART (incidensrate 0.97/1000 personår), men i huvudsak begränsad till personer med vissa riskfaktorer (speciellt injektion av droger och icke-dansk härkomst), och lägre hos personer som uppnått virologisk suppression (6). Incidensrate var 1.95/1000 personår för individer födda utomlands, 0.36/1000 personår för individer födda i Danmark utan intravenöst drogbruk och 2.95/1000 personår för personer födda i Danmark med intravenöst drogbruk. Individer födda i Danmark med välinställd hivbehandling och inget intravenöst drogbruk hade den lägsta risken (incidensrate 0.05/1000 personår). Globalt anses tbc vara den ledande dödsorsaken hos personer med hiv. Handläggning av co-infektion är därför centralt både inom hiv-och tbc-program. Med anledning av detta rekommenderas hivtest hos alla personer med konstaterad tbc. Utredning avseende tbc co-infektion bör också övervägas hos personer med hiv – speciellt hos personer med ursprung eller långvarig vistelse i områden med endemisk förekomst av tbc.

Tuberkulossjukdom hos personer med avancerad hiv

Tbc-sjukdom hos immunsupprimerade individer kan ha annorlunda klinisk presentation än hos immunkompetenta (7, 8). Här beskrivs tbc hos personer med nedsatt cellulärt immunsvär, dvs låga CD4-tal. Hos personer med hiv är olika typer av extrapulmonell (och disseminerad) tbc vanligare än hos hiv-negativa, till exempel lymfkörtlar och pleurit, även om lung-tbc är den vanligaste manifestationen även vid hivinfektion. Den nedsatta cellulära immunreaktionen påverkar även patogenesen, med defekt granulombildning. Detta medför i sin tur minskad vävnadsskada, vilket är förklaringen till att kaverner i lungorna är mindre vanligt förekommande vid avancerad immundefekt. Lungröntgen kan istället visa ospecifika parenkyminfiltrat (som kan vara lokaliserade i alla delar av lungorna) eller miliärt mönster. Dessutom är lymfadenopati i hili och mediastinum

vanliga fynd, liksom pleurautgjutning och perikardvätska. I vissa fall av lung-tbc kan lungröntgen vara helt normal vid obehandlad hivinfektion (8).

Förutom dessa radiologiska särdrag har individer med mer uttalad immunsuppression ofta lägre mängd tbc-bakterier i bronksektret, vilket avspeglas i minskad andel fall med positiv mikroskopi i sputum. Ibland kan tbc-sjukdom förekomma utan tydliga symtom överhuvudtaget – eller endast med diffusa allmänsymtom där feber och avtackling är dominerande. Hos personer med nydiagnosticerad hivinfektion och avancerad immundefekt är därför utredning avseende tbc-sjukdom ofta indicerad, särskilt hos patienter med ursprung i tbc-endemiska områden (eller tidigare känd kontakt med tbc). Diagnostik av tbc hos personer med hiv följer samma generella principer som för individer utan hiv, men man bör ha de kliniska, radiologiska och bakteriologiska särdragen i åtanke vid tolkning av utredningsresultaten. Eftersom prognosen vid tbc-sjukdom hos immunsupprimerade är dålig bör man överväga start av empirisk behandling hos patienter med allvarlig sjukdomsbild och stark klinisk misstanke efter det att material för bakteriologiska undersökningar erhållits. Prov från luftvägssektret bör tas med frikostighet (kan även övervägas vid avsaknad av tydliga luftvägssymtom eller patologisk lungröntgen).

Behandling av tbc-sjukdom ges enligt samma principer som hos hivnegativa individer (gäller såväl fall med fullt känslig stam som vid resistens) (9). Hos personer som inte har pågående ART ska tbc-behandling inledas innan start av ART. ART bör därefter inledas inom två veckor, fränsett vid tuberkulös meningit, där man bör avvakta med start av ART till 4 veckor efter start av tuberkulostatika. Hos personer med pågående ART som diagnosticeras med tbc ska ART inte avbrytas vid start av tbc-behandling. Liksom vid medicinering för andra samtidiga tillstånd (vid både tbc-behandling och ART) är det viktigt att kontrollera potentiella läkemedelsinteraktioner. Rifampicin ger uttalad induktion av metaboliserande enzymer i leverns cytokrom P450-system, vilket leder till kraftigt sänkta nivåer av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer. Flera antiretrovirala preparat ingår i denna grupp. Interaktionen är speciellt uttalad för proteashämmare (kan ej kombineras med rifampicin), men förekommer även för icke-nukleosidanaloger och integrashämmare. Vid ART hos patienter med samtidig tbc-behandling innehållande rifampicin rekommenderas i första hand ART innehållande dolutegravir. Om dolutegravir ges till individ som står på rifampicin ges det i dubblerad dos (till exempel emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat 1x1 och dolutegravir 50 mg 1x2). Ett annat alternativ är att ge dolutegravir i normal dosering (50 mg x 1) med två nukleosidanaloger och rifabutin 300 mg dagligen istället för rifampicin. [Tabell 1](#) visar eventuella interaktioner för de hivläkemedel som används mest. Information om alla hivläkemedel och interaktioner finns på <https://www.hiv-druginteractions.org/>.

Tabell 1. Interaktioner mellan de mest använda hiv- och tbc-läkemedlen.

	Ethambutol	Isoniazid	Levofloxacin	Pyrazinamid	Rifampicin	Kommentar
Abakavir (ABC)	◆	◆	◆	◆	◆	Ev. minskad exponering av ABC, ingen dosjustering är dock nödvändig
Emtricitabin (FTC)	◆	◆	◆	◆	◆	Inga signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan dessa preparat
Lamivudin (3TC)	◆	◆	◆	◆	◆	Inga signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan dessa preparat
Tenofovir alafenamid (TAF)	◆	◆	◆	◆	◆	Inga signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan dessa preparat
Tenofovir disoproxil fumarat (TDF)	◆	◆	◆	◆	◆	Inga signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan dessa preparat
Efavirenz (EFV)	◆	◆	◆	◆	◆	Endast lätt minskad koncentrationen av EFV, använd standarddos på 600 mg x1
Doravirin (DOR)	◆	◆	◆	◆	●	Exponeringen av DOR minskar signifikant vid samtidig administrering (82%)
Darunavir/r (DRV/r)	◆	◆	◆	◆	●	Koncentrationen av DRV minskar signifikant vid samtidig administrering (57%)
Dolutegravir (DTG)	◆	◆	◆	◆	■	Exponeringen av DTG minskar med 54% använd DTG i dosen 50 mg x 2
Raltegravir (RAL)	◆	◆	◆	◆	■	RAL exponeringen minskar med 40%, om de används samtidigt ge RAL 800 mg x 2

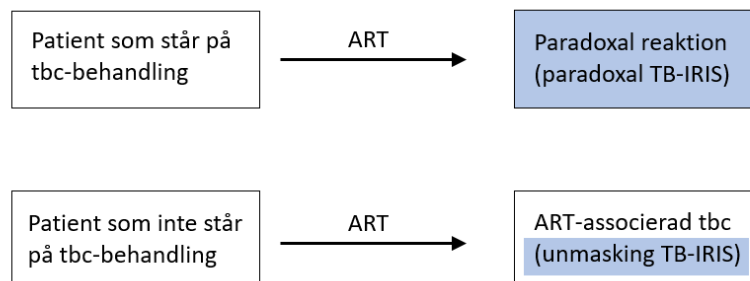
Symbolförklaring; ◆ ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas; ■ möjlig interaktion, ändring av dos eller intervall mellan doser kan behövas, ibland krävs noggrann monitorering; ● dessa läkemedel ska inte administreras samtidigt. Darunavir/r: Källa: <https://www.hiv-druginteractions.org>

Inflammatoriskt immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Under tbc-behandling hos personer med hiv uppträder relativt ofta så kallade paradoxala reaktioner. Detta innebär en inflammatorisk reaktion utlöst av förbättrat immunologiskt svar mot tbc till följd av suppression av virusreplikation och immunrekonstitution efter start av ART. Reaktionen är relaterad till hur avancerad/spridd tbc patienten har, grad av immundefekt samt tidsintervall mellan start av tbc-behandling och ART. Hos personer med hiv används oftast termen IRIS (inflammatoriskt immunrekonstitutionssyndrom) (10). Denna typ av reaktion är särskilt vanlig (och kan vara mer allvarlig) hos patienter med icke-diagnosticerad/obehandlad tbc-sjukdom som inleder ART (s k "unmasking" TB-IRIS) (Figur 1). Vanliga symtom är feber, lymfkörtelförstoring och serositer (pleuravätska, ascites). I de flesta fall är tbc-associerad IRIS ett övergående och godartat tillstånd. Både tbc-behandling och ART bör fortsättas utan avbrott. Annan orsak till sjukdomsbilden måste övervägas (t ex annan opportunistisk infektion, resistent tbc, bristande följsamhet). Man bör undersöka om det finns abscesser eller vätskeansamlingar som kan dräneras. Steroidbehandling (prednisolon 1,5 mg/kg i 2 veckor följt av 0,75 mg/kg i 2 veckor) har visats ge snabbare klinisk regress av IRIS (11). Observera att IRIS kan ge allvarlig sjukdom i vissa situationer, särskilt hos patienter med tbc som engagerar CNS eller perikard. I dessa fall är samtidig steroidbehandling obligat. För ART-naiva patienter med tbc och CD4 < 100 celler/μL kan prednisolon övervägas för att minska risken för IRIS (40 mg dagligen i 2 veckor följt av 20 mg dagligen i 2 veckor (12).

Figur 1.

IRIS – Inflammatoriskt immunrekonstitutionssyndrom



ART: Antiretroviral behandling

Referenser

1. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. Clin Microbiol Rev. 2011;24(2):351-76.
2. Fenner L, Atkinson A, Boule A, et al. HIV viral load as an independent risk factor for tuberculosis in South Africa: collaborative analysis of cohort studies. J Int AIDS Soc. 2017; 20(1):21327. doi: 10.7448/IAS.20.1.21327
3. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):e1001270. doi: 10.1371/journal.pmed.1001270
4. Gupta A, Wood R, Kaplan R, et al. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. PLoS One. 2012;7(3):e34156. doi: 10.1371/journal.pone.0034156
5. Winter JR, Adamu AL, Gupta RK, et al. [Tuberculosis infection and disease in people living with HIV in countries with low tuberculosis incidence](#). Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(7):713-722.
6. Virdee AK, Knudtzen FC, Llibre JM, et al. Risk of Tuberculosis After Achieving HIV Virological Suppression on Antiretroviral Therapy: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2025 Apr 30;80(4):854-863. doi: 10.1093/cid/ciae499.
7. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. Clin Infect Dis. 2010;50 Suppl 3:S223-30
8. Meintjes G, Maartens G. HIV-Associated Tuberculosis. N Engl J Med 2024;391:343-55.
9. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, et al. Management of active tuberculosis in adults with HIV. Lancet HIV. 2019;6(7):e463-e474. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30154-7
10. PE Namale, LH Abdullahi, S Fine, et al. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. Future Microbiol, 10 (2015), pp. 1077-1099
11. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS. 2010;24(15):2381-90
12. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. N Engl J Med. 2018;379(20):1915-1925

13. Biverkningar under behandling

Sammanfattning

- Första linjens tbc-läkemedel tolereras generellt väl. Illamående är den vanligaste biverkan.
- Leverpåverkan är vanligt och oftast övergående. Ibland behöver läkemedlen sättas ut men kan oftast återinsättas under upptrappning.
- Flushing kan ses 2-3 timmar efter intag av pyrazinamid och är inte att räkna som en allergisk reaktion utan är vanligtvis övergående.
- Rifampicin kan i ovanliga fall ge uttalad trombocytopeni och även akut njursvikt (immunologisk mediering) och bör då permanent seponeras.
- Vid synpåverkan under behandling med etambutol ska detta omgående sättas ut tills patienten genomgått ögonläkarbedömning.
- Permanenta skador av första linjens tbc-läkemedel är ovanligt.
- Andra linjens tbc-läkemedel är behäftade med fler och ofta svårare biverkningar.

Biverkningar av tuberkulosbehandling

Flera biverkningar kan uppstå under tbc-behandling och det är vanligt att biverkningarna kan orsakas av fler än ett läkemedel. Några av de viktigaste och vanligaste biverkningar kan ses i Tabell 1, för utförligare information hänvisas till FASS alt Micromedex, som tillhandahålls av de flesta landsting via medicinska biblioteket.

Tabell 1. Vanliga biverkningar av förstahandsläkemedel och misstänkt orsakande läkemedel [\(1\)](#).

Biverkan	Trolig orsak → Ovanlig orsak			
Transaminasstegring (ASAT/ALAT)	Pyrazinamid	Isoniazid	Rifampicin	Etambutol (mycket ovanlig)
Kolestatisk hepatit	Rifampicin			
Gastrointestinala symtom	Rifampicin	Pyrazinamid	Isoniazid	Etambutol
Artralgi	Pyrazinamid	Rifampicin (influensa-liknande symtom)	Isoniazid (läkemedels-utlöst SLE)	Etambutol
Överkänslighets-reaktion	Isoniazid	Rifampicin	Pyrazinamid	Etambutol

Tabell 2. Första linjens tbc-läkemedel och vanliga biverkningar (2-6).

Läkemedel	Vanliga/ mindre vanliga biverkningar	Sällsynta men viktiga biverkningar
Rifampicin (Rimactan®)	Rödfärgade kroppsvätskor, leverpåverkan, gastrointestinala symtom ¹ , huvudvärk, trötthet, klåda, hudutslag	Trombocytopeni, njursvikt, neutropeni, amenorré, menstruationsrubbnings, konjunktivit, pneumonit (7) , (DRESS (8))
Isoniazid (Tibinide®)	Leverpåverkan, hudutslag (även akne), gastrointestinala symtom, yrsel, koncentrationssvårigheter, trötthet	Perifer neuropati ³ , mani, psykos, depression, kramper, urinretention, SLE med pneumonit, pneumonit, DRESS (8)
Pyrazinamid (Piraldina®)	Leverpåverkan (ibland långdragen), artralgi, uratstegring, hudutslag, flushing, gastrointestinala symtom	Artrit, gikt, försämrade diabeteskontroll, sideroblastanemi, trombocytopeni
Etambutol (Myambutol®)	Gastrointestinala symtom, viss uratstegring, hudutslag	Optikusneurit, neuropati, hudutslag

¹ Illamående, kräkningar, buksmärta etc.

² DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

³ Ovanligt vid samtidigt tillskott av pyridoxin.

Tabell 3 Vanliga biverkningar av andrahandsläkemedel vid MDR-tbc (1. 6. 9).

Läkemedel	Vanliga biverkningar	Sällsynta men viktiga biverkningar
Kinolon (Tavanic®/Avelox®)	Tendinit, artralgi/myalgi, leverpåverkan, huvudvärk, yrsel, gastrointestinala symtom	Hälseneruptur, QTc förlängning, aortaaneurysm/dissektion, kramper, njursvikt, cytopenier, eosinofili
Bedakilin (Sirturo®)	Leverpåverkan, gastrointestinala symtom, huvudvärk, yrsel	QTc förlängning
Linezolid (Zyvoxid®)	Perifer polyneuropati, benmärgshämning, gastrointestinala symtom	Optikusneurit, laktatacidos, utslag, huvudvärk, kramper, hypertoni
Klofazimin (Lamprene®)	Torr hy, klåda, röd-brun hudmissfärgning, fotosensitivitet, gastrointestinala symtom	QTc förlängning, leverpåverkan, ileus, missfärgad konjunktiva
Cycloserin)	Trötthet, humörsvängningar, nedstämdhet, förvirring, koncentrationssvårigheter	Depression, psykos, kramper, neuropati, utslag, hjärtsvikt
Pretomanid (Dovprela®)	Huvudvärk (vanligast), hud- och magbiverkningar	Njur-och leverpåverkan, ryggsmärta

För ytterligare information rekommenderas tbdrugmonographs.co.uk (6) samt Curry TB Center (9) eller EndTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs version 3.2 (1).

Tabell 4. Översikt över biverkningar och misstänkt läkemedel (första och andra linjens tbc-läkemedel)

Symtom	Misstänkt läkemedel (troligast först och ovanliga inom parentes)
Leverpåverkan	Pyrazinamid, isoniazid, rifampicin (särskilt vid kolestatisk bild), kinoloner, bedakilin, meropenem-klavulansyra, protionamid/etionamid, (para-aminosalicylsyra; PAS)
Illamående/kräkningar (uteslut graviditet!)	PAS, protionamid/etionamid, rifampicin, pyrazinamid, isoniazid, kinoloner, klofazimin, bedakilin, delamanid
Artralgi/myalgi	Pyrazinamid, kinoloner, isoniazid
Hudutslag	Etambutol, pyrazinamid, rifampicin, isoniazid, kinoloner, amoxicillin-klavulansyra, klofazimin, imipenem, meropenem, protionamid/etionamid, linezolid, cycloserin, PAS
Nefrotoxicitet	Injektionsläkemedel (amikacin m fl), (rifampicin)
Anemi	Linezolid, (isoniazid)
Leukopeni (agranulocytos)	Linezolid, rifampicin, isoniazid
Trombocytopeni	Linezolid, rifampicin, isoniazid
Yrsel	Cycloserin, isoniazid, kinoloner
Perifer neuropati	Linezolid, cycloserin, isoniazid, protionamid/etionamid, kinoloner, etambutol
Optikusneurit	Linezolid, etambutol, isoniazid, klofazimin
Depression	Cycloserin, isoniazid, protionamid/etionamid, PAS
Sömnsvårigheter	Cycloserin, isoniazid
Ökad kramprisk	Cycloserin, isoniazid, imipenem/meropenem, kinoloner
Koncentrationssvårigheter, trötthet	Cycloserin, isoniazid
Rödfärgning av kroppsvätskor	Rifampicin
QTc förlängning	Klofazimin, bedakilin, moxifloxacin, delamanid, (levofloxacin)
Hypotyreos	Protionamid/etionamid, PAS
Ototoxicitet (hörselnedsättning, yrsel)	Injektionsläkemedlen (ex akimacin)

Referenser till Tabell 1-4 ([2-5, 9-11](#)) Vidare läsning rekommenderas FASS alternativt www.tbdrugmonographs.co.uk

Information om enskilda förstahandsläkemedel

Rifamycinerna består av rifampicin, rifabutin och rifapentin och har liknande biverkningsprofil och metabolism (cytokrom P450-systemet), även om skillnader finns. Vid allergisk reaktion av exempelvis rifampicin bör alla rifamycinpreparat undvikas framöver.

Det viktigaste gällande återinsättning av tuberkulosläkemedel efter biverkningar är att det sker stegvis för att utvärdera eventuella biverkningar. Det vetenskapliga underlaget för att rekommendera en viss ordning är låg.

Rifampicin tolereras i allmänhet väl. De vanligaste biverkningarna är illamående, kräkningar och leverpåverkan. Halveringstiden är kort (1–2 h). Gastrointestinala biverkningar som anorexi och buksmärta förekommer (6). Läkemedlet kan vara levertoxiskt och kan ge en kolestatisk bild med förhöjt ALP och bilirubin (9). Observera att läkemedelsutlöst hepatit i sig kan ge gastrointestinala symtom. Pankreatit har beskrivits, men frekvensen är okänd. Vanliga kutana reaktioner är klåda med eller utan utslag som oftast är övergående men överkänslighet ses också. Enstaka rapporter finns även med fall av erytema multiforme toxisk epidermal nekrolys, pemphigus och trombocytopen purpura. I sällsynta fall har en chockliknande bild med anafylaxi beskrivits. Ett influensaliknande tillstånd med feber, muskel- och ledvärk kan ses vid intermittent behandling (2).

Rifampicinassocierad njursvikt är sällsynt och oftast immunmedierad, med högre risk vid intermittent dosering eller återinsättning. Vid misstänkt rifampicinassocierad akut njursvikt ska andra potentiella orsaker till njurfunktionsnedsättning alltid uteslutas och samtidiga nefrotoxiska läkemedel seponeras. Vid svår akut njursvikt bör rifampicin inte återinsättas (12–14). Vid långsammare insättande lindrig till måttlig njurpåverkan som återgår till utgångsvärdet kan återinsättning av rifampicin övervägas under noggrann klinisk och laboratoriemässig monitorering. Evidensen för återinsättning vid akut interstitiell nefrit är begränsad och baseras främst på fallrapporter och mindre kohorter; återinsättning kan i enskilda fall övervägas efter njurmedicinsk bedömning, särskilt om njurbiopsi visar steroidkänsliga förändringar och rifampicin bedöms ha stor klinisk betydelse (15). En eventuell reintroduktion bör göras i samråd med erfaren njurspecialist.

Trombocytopeni kan uppstå via rifampicinassocierade autoantikroppar (16) och läkemedlet bör då inte återintroduceras (varningsmärkt journal). Enstaka procent får även granulocytopeni, särskilt i kombination med sk etnisk neutropeni, se stycke om Påverkan på blodbild, sid 78. Fall med svår exudativ konjunktivit har också beskrivits. Ett färgämne, som initialt tillsattes för att kunna utvärdera följsamheten, medför en orange/röd färgning av alla kroppsvätskor, inklusive urin, tårar, bröstmjölk och sperma (5). Kontaktlinser kan missfärgas, vilket patienten alltid bör informeras om före behandlingsstart.

Rifabutin (Ansatin®) har färre läkemedelsinteraktioner jämfört med rifampicin, bland annat med hivläkemedel. Uveit har rapporterats liksom hematologiska biverkningar med penier (anemi, neutropeni, trombocytopeni) (6).

Rifapentin (Priftin®) licenspreparat, är ytterligare en rifamycin med liknande biverkningsprofil och induktion av leverenzymer jämfört med övriga preparat. Rifapentin är i hög grad proteinbundet (99 %) och har således en relativt lång halveringstid (13 h). Jämfört med rifampicin har rifapentin en högre intracellulär ackumulering samt lägre penetration i kaviteter (17). Influensaliknande symtom ses framför allt vid intermittent dosering och hypoglykemi har även beskrivits. I nuläget är licenspreparatet ibland svårt att få tag på i Sverige.

Isoniazid (Tibinid®) tolereras oftast mycket väl och vanligaste biverkningarna är transaminasstegring, illamående, buksmärta och milda neurotoxiska symptom. Isoniazid orsakar ofta en övergående serumtransaminasökning hos upp till 10–20% och kan i sällsynta fall orsaka leversvikt. Läkemedlet påverkar metabolismen för vitamin B6 och perifera parestesier/neuropatier kan uppstå, varför förebyggande behandling med pyridoxin ges rutinmässigt. Perifer neuropati är ovanligt vid standarddosering och samtidig pyridoxinbehandling men ökad risk förekommer tex vid samtidig hivinfektion, alkoholöverkonsumtion, diabetes eller malnutrition. Vid överdos av isoniazid har psykos, konfusion, koma och kramper förekommit. Optikusneurit

har rapporterats i enstaka fall. Milda neurotoxiska symtom som koncentrationssvårigheter, muskelryckningar, rastlöshet, huvudvärk, sömnsvårigheter och trötthet kan förekomma vid standarddoser. Depression är en ovanlig biverkan (18). Psykos och mani finns beskrivet framför allt under de första två månaderna av behandling, särskilt vid hereditet för psykisk sjukdom (19). Ökad kramprisk ses hos patienter med känd epilepsi eller vid ackumulering vid njursvikt. Urinretention hos äldre har rapporterats liksom läkemedelsutlöst SLE (5). Toxisk epidermal nekrolis kan ses i ovanliga fall, särskilt hos patienter med samtidig hivinfektion.

Pyrazinamid tolereras också ofta väl. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, transaminasstegring och ledvärk. Levertoxicitet kan särskilt uppkomma vid långtidsanvändning och ihop med andra levertoxiska läkemedel (5). Mekanismen tros vara en direkt, dosrelaterad toxisk effekt och i en fallbeskrivning har även en hypersensitivitetsmekanism föreslagits. Läkemedlet hämmar utsöndringen av urat via njurarna (vilket motverkas till viss del av att rifampicin höjer utsöndringen av urat). Artralgi, som vanligen är mild och självbegränsande, förekommer i framför allt axlar, knän och fingrar. Artriter kan även uppstå liksom gikt. Gastrointestinala symtom som aptitlöshet, illamående och ibland kräkningar är vanligt. Flushing med rodnad av framför allt ansikte och skalp förekommer ibland ca 2–3 timmar efter tablettintag och är inte ett tecken på allergi. Symtomen är ofta övergående men om flushing kvarstår kan antihistamin innan tablettintag ges (4). Pyrazinamid är kontraindicerat vid porfyri.

Etambutol är oftast ett vältolererat läkemedel, utan signifikant leverpåverkan. Den allvarligaste biverkningen är optikusneurit, framför allt vid njursvikt, och kan drabba ena eller båda ögonen. Symtomen är suddig syn, minskad synskärpa, centrala synfältsbortfall (skotom) och påverkat färgseende (röd/grön) (20). Optikusneurit förekommer hos ca 1–6% och risken ökar vid doser >25 mg/kg/dag, hög ålder samt vid långa behandlingstider över 2 månader (6). Även perifer neuropati med känselpåverkan samt enstaka fall av akut njursvikt förekommer vid etambutolbehandling. Allergi är sällsynt men hudutslag förekommer. Förhöjda uratnivåer kan ses, med eller utan gikt, samt även generaliserad artralgi (5).

Läkemedelsinteraktioner

Framförallt har RIF interaktioner med ett stort antal läkemedel pga kompetitiv hämning eller induktion av enzymer i cytokrom P450-systemet varför det är viktigt att noggrant kontrollera interaktioner med pågående medicinering och justera vid behov. Nedan följer några av de viktigaste interaktionerna.

Ordinarie kortisonbehandling måste dubblas vid samtidig RIF-behandling. P-pillers effekt kan minska p.g.a. interaktion med framför allt östrogen varför kompletterande preventivmetod behöver användas vid behov. Waran®-doser måste ofta höjas kraftigt och det är komplicerat att ställa in PK-INR som måste följas noga. Vid avbrott eller avslutad tbc-behandling sker det motsatta med risk för blödningar. Ett bättre alternativ vid behov av anti-koagulation vid samtidig RIF-behandling är att ersätta Waran® mot lågmolekylärt heparin eller DOAK (direktverkande orala antikoagulantia). Koagulationsexpert bör tillfrågas i dessa fall.

Vid HIV-behandling interagerar RIF med proteashämmare (PI) vilket kan leda till omätbara koncentrationer av PI varför kombinationen starkt avråds ifrån. Rifabutin (Ansativin®) kan ersätta RIF vid samtidig PI-behandling men då ges rifabutin i reducerad dos medan PI-dosen hålls oförändrad. RIF påverkar också NNRTI-preparat (Stocrin®, Viramune®) genom enzyminduktion varför exempelvis dosen av Stocrin ökas från 600 till 800 mg/d (21) För detaljerad information om interaktion av HIV-läkemedel med RIF och övriga tbc-läkemedel var god se <https://www.hiv-druginteractions.org/>

Steroidbehandling

Steroidbehandling rekommenderas vid TBM, där evidens framför allt finns hos patienter utan HIV. Redan tidigt på 50-talet såg man behov av adjuvant TBM-behandling för att i första hand dämpa det inflammatoriska svaret som bland annat ledde till hydrocefalus. Även efter användningen av ett ökande antal effektiva TB-läkemedel under följande decennier, var mortaliteten hög. Adjuvant kortikosteroidbehandling prövades därför för att förbättra prognosen vid TBM-behandling. Ett stort antal studier med kortikosteroider har därefter visat något divergerande resultat. I de flesta fanns en initialt god effekt med minskad inflammatorisk reaktion men utfallet i form av bättre överlevnad eller minskning av kvarstående sekvele sågs inte alltid. Totalt sett pekar ändå studierna på fördelar med steroider. En Cochrane-analys från år 2000 med 595 patienter från 6 studier visar en total minskning av mortalitet och neurologiska restsymtom ([22](#)). Dock fanns ingen signifikant minskning i mortalitet i studierna om de stratifierades till enbart de vuxna. I en stor placebokontrollerad randomiserad studie från Vietnam ([23](#)) med totalt 545 patienter, över 14 år gamla, fann man en signifikant effekt på mortalitet men inte på sequele hos dem som överlevde och i en förnyad Cochrane-analys från 2016 ([24](#)) där den vietnamesiska studien inkluderats så är slutsatsen att man rekommenderar användning av kortikosteroider till HIV-negativa patienter.

När det gäller patienter med HIV så saknas evidens då det inte finns tillräckligt med data i de publicerade studierna. Några bevis för att kortikosteroider till HIV-infekterade patienter med TBM skulle medföra en sämre prognos har dock inte framkommit. Även om det alltså fortfarande finns en del frågetecken om nyttan av steroiderna vid TBM, speciellt hos immunsupprimerade såsom HIV-patienter, så har de flesta riktlinjer rekommenderat adjuvant steroidbehandling vid TBM.

Rekommendation

Arbetsgruppen anser att adjuvant steroidbehandling bör ges. Normal dos betametason till vuxen är 6–8 mg x 2 iv under de första 3 veckorna med successiv nedtrappning oralt under ytterligare 3 veckor. Alternativt kan prednisolon 60 mg/d ges under de första 3 veckorna med successiv avtrappning enligt ovan ([25, 26](#)). Dexametason finns nu tillgängligt i Sverige och är ett alternativ (5 mg prednisolon motsvarar 0,75 mg dexametason). Vid svårare fall kan högre dos ges såsom betametason intravenöst i dos 0,3–0,4 mg/ kg/d under första veckan med avtrappning under de följande 5–7 veckorna.

Handläggning av biverkningar av förstahandsläkemedel

Perment skador av första linjens tbc-läkemedel är ovanliga.

Leverpåverkan är en vanlig biverkan av tbc-läkemedel ([27](#)). Störst risk medför behandling med pyrazinamid följt av isoniazid och rifampicin. Etambutol ger inte leverpåverkan. Upp mot en femtedel av patienterna har lättmättligt förhöjda transaminaser utan symtom. Vid måttlig stegring av ASAT och ALAT ska behandlingen inte sättas ut om patienten är besvärsfri. Leverpåverkan kommer i mediantid efter 16 veckors behandling, men kan variera från några veckor till slutet av behandlingen och är reversibel. Vid pyrazinamidutlöst transaminasstegring tar det i typiska fall lång tid (ibland flera veckor) innan levervärdena normaliseras ([28](#)). Tänk på andra orsaker till leverpåverkan (tex kronisk hepatit) och komplettera med ALP, GT, bilirubin (total och konjugerat) och ev INR, pankreasamylas för differentialdiagnostik. Riskfaktorer för leverpåverkan, utöver kronisk hepatit, inkluderar ålder (>35 år), graviditet, malnutrition och kvinnligt kön ([28](#)).

Om ASAT och ALAT ligger två gånger över normalvärdet ska prover tas en gång i veckan, inklusive bilirubin. Man bör då efterforska att hepatitserologier är tagna samt gå igenom ev övriga läkemedel/naturläkemedel som kan ge leverpåverkan, inklusive fråga om alkoholintag. Vid transaminasnivåer mer än tre gånger referensvärdet bör behandlingen sättas ut om patienten har symtom (illamående, kräkningar, buksmärtor etc). Om värdena är mer än fem gånger över normalvärdena ska alla läkemedel sättas ut, oavsett symtom eller inte ([4](#)). Därefter

kontrolleras (ASAT)/ALAT regelbundet (1–2 ggr/v) för att se att nivåerna sjunker (28). Återinsättning av läkemedel efter transaminasstegring går oftast bra, se långsamt och snabbt upptrappningsschema nedan (Tabell 5).

OBS! Om patienten är allvarligt sjuk i sin tbc bör icke-levertoxisk behandling insättas i väntan på normalisering (ex linezolid, kinolon, etambutol och ev aminoglykosid). När levervärdena normaliserats eller återgått till utgångsvärden innan tbc-behandling startades kan läkemedlen återintroduceras en och en. Leverstatus analyseras innan ett nytt läkemedel insätts, alternativt dagligen vid hög risk för leverpåverkan.

Långsamt upptrappningsschema (ffa vid känd leversjukdom eller mycket svår leverpåverkan) (4, 27))

1. Etambutol ges i fulldos samt rifampicin 75 mg/dag med ökning med 75 mg var tredje dag till 300 mg, därefter fulldos enligt kg kroppsvikt efter 2–3 dagar.
2. Isoniazid trappas upp, initialt 75 mg/dag med dubblering varannan till var tredje dag tills full dos uppnås. Pyridoxintillägg sätts in i samband med fulldos.
3. Pyrazinamid, 250 mg med ökning med 250 mg var tredje dag till 1000 mg och därefter till standarddos efter ytterligare 2–3 dagar (återinsätts om kliniskt motiverat och ingen svår leverpåverkan).

Vid tecken på stigande levervärden under återinsättning ska det läkemedel som senast introducerats misstänkas vara orsak till leverpåverkan.

En del upptrappningsscheman rekommenderar initialt etambutol och isoniazid och är att föredra om leverpåverkan är av kolestatisk typ (rifampicin kan vara orsaken). WHO rekommenderar dock att starta med rifampicin varvid vårdprogrammet är harmonierat med dessa rekommendationer .

Tabell 5. **Snabbt upptrappningsschema efter leverpåverkan.** Leverproverna bör ha normaliserats/återgått till utgångsvärde innan återinsättning påbörjas. Kontroll av leverprover inför varje ny upptrappning rekommenderas. Vid allvarlig sjukdom bör tbc-läkemedel utan levertoxicitet ges för att minska risk för mortalitet och morbiditet.

Dag	Läkemedel	Dos
1	Rifampicin (+Etambutol fulldos)	300 mg
4	Rifampicin	fulldos
7	Isoniazid	150 mg
10	Isoniazid	fulldos
13	Pyrazinamid	1000
16	Pyrazinamid	1500
19	Pyrazinamid	fulldos

Gastrointestinala biverkningar är vanligast under första månaden för att sedan mildras. Vid illamående kan läkemedlen med fördel tas på kvällen (pyrazinamid och etambutol till måltid och rifampicin och isoniazid innan sänggående, 2 timmar efter senaste matintag). Antiemetika i form av t.ex. metoklopramid (Primperan®) eller ondansetron (Zofran®) 30 min innan tablettintag kan prövas (3). Vid dyspepsi ges tillägg av

protonpumpshämmare, ev i högdos pga interaktion med rifampicin. Vid misstanke på *H.pylori* infektion rekommenderas kontroll av antigen i feces. Vid outhärdligt illamående/kräkningar får behandlingen seponeras och återintroduceras stegvis, i undantagsfall kan intravenös behandling ges.

Vid **ledvärk** ska fullständig anamnes och ledstatus tas. Vid tecken till läkemedelsutlöst ledvärk ska symtomlindrande behandling sättas in med i första hand NSAID +/- paracetamol. Symtomen brukar vara självbegränsande. Kontrollera urat. Vid kraftig uratstegring med artralgi eller vid tydliga artriter kan pyrazinamid behöva sättas ut.

Alla tbc-läkemedel kan ge **hudreaktioner som klåda och utslag**. Överkänslighetsreaktioner uppstår vanligtvis inom den första månaden, men sällan första veckan (3).

Vid lindrig klåda eller vanligt förekommande hudförändringar kopplade till torr hud rekommenderas i första hand symtomatisk behandling med antihistamin samt mjukgörande hudkräm. Vid mer utbredda hudförändringar ska tbc-läkemedlen seponeras och återinsättas ett i taget enligt nedan. Potentiellt livshotande exfoliativ dermatit som Stevens-Johnson's syndrom med slemhinneengagemang och feber kan uppstå, särskilt om tbc-läkemedel inte utsätts när överkänslighetsreaktion uppstår (3).

Om petekier uppstår kan det tala för trombocytopeni orsakad av i första hand rifampicin. Då behöver blodstatus, PK och APTT tas akut, var god se nedan gällande påverkad blodbild.

Vid oklara utslag med eller utan klåda (särskilt vid påverkat allmäntillstånd, slemhinneengagemang):

1. Seponera alla tbc-läkemedel
2. Ge symtomatisk behandling (mjukgörande, antihistamin, ev kortison i samråd med dermatolog). Kontakta hudläkare vid allvarlig hudreaktion!
3. Återinsätt läkemedlen ett i taget för att identifiera läkemedlet som orsakat reaktionen, från minst sannolik till mest sannolik (se Tabell 6, steg 1-4)

Tabell 6. Återinsättning av tbc-läkemedel vid hudutslag (3).

Dag	Läkemedel	Upptrappning per dag
1-3	Isoniazid	150 mg, 300 mg, fulldos
4-6	Rifampicin	150 mg, 300 mg, fulldos
7-9	Pyrazinamid	500 mg, 1000 mg, fulldos
10-12	Etambutol	400 mg, 800 mg, fulldos

OBS: Om den initiala reaktionen på behandlingen var allvarlig bör en svagare testdos användas (ca 1/10 av dosen som rekommenderas för Dag 1 i tabellen). Om ingen reaktion uppstår fram till och med steg 3 får etambutol misstänkas vara orsaken och bör inte återinsättas.

Läkemedelsutlöst feber

Om patienten förbättras i sina tbc-symtom och ändå får feber, kan det röra sig om läkemedelsutlöst feber, särskilt om eosinofili förekommer. I första hand ska andra orsaker till febern efterforskas. Om febern bedöms orsakad av

tbc-läkemedlen och inte går över inom några dagar sätts behandlingen ut. Läkemedelsutlöst feber brukar då försvinna inom 1–2 dygn. Rifampicin är vanligaste orsaken följt av pyrazinamid (30). Eventuell återinsättning av tbc-läkemedel bör ske stegvis, förslagsvis i turordningen rifampicin, isoniazid och etambutol. Om denna återinsättning går bra får pyrazinamid misstänkas ha orsakat febern och bör inte återinsättas.

Påverkan på blodbild

Anemi: Många gånger kan en lättare sänkning av hemoglobin ses under pågående tbc-behandling.

Trombocytopeni. Annan orsak till trombocytopeni bör utredas parallellt. Vid petekier +/- spontana blödningar eller uttalad trombocytopeni bör rifampicin misstänkas. Rifampicin sätts då ut och ska inte återintroduceras (märk journalen med varning rifampicin) (3).

Neutropeni. Många patienter som behandlas med rifamyciner som rifampicin eller rifabutin kan få en mild leukopeni, som försvinner efter behandlingsavslut. Analys av FY-GATA för att utesluta sk etnisk neutropeni kan göras. Benign etnisk neutropeni är ffa vanligt i Afrika och delar av Mellanöstern (31)(17). Om neutrofila är $< 1,0 \times 10^9/l$ bör nivåerna följas regelbundet och vid lägre nivåer ($< 0,50 \times 10^9/l$) bör patienten informeras om att söka vid ev feber och behandling granulocytstimulerande läkemedel ges (32). Rifamyciner kan då behöva bytas till annan behandling.

Parestesier

Isoniazid kan ge upphov till perifer neuropati som vanligen manifesteras som parestesier i händer och fötter. I förebyggande syfte ges därför pyridoxin 40 mg dagligen tillsammans med isoniazid. Om parestesier ändå uppkommer kan dosen pyridoxin höjas till 80–200 mg dagligen. Vid förbättring kan behandlingen fortsätta oförändrad. Om symtomen förvärras bör isoniazid sättas ut. Riskfaktorer för perifer neuropati inkluderar hiv, alkoholism, malnutrition, diabetes, kronisk lever-/njursjukdom, graviditet och amning (3).

CNS-biverkningar

Isoniazid kan ge psykiska biverkningar t.ex. mani, psykos, depression och i vissa fall även suicidtankar vilket är viktigt att fånga upp och behandla (4). Trötthet, koncentrationssvårigheter och huvudvärk är relativt vanliga biverkningar (vanligtvis orsakat av isoniazid) som oftast förbättras spontant efter de första veckornas behandling.

Synpåverkan

Optikusneurit med nedsatt synskärpa och färgseende är en ovanlig men allvarlig biverkan av etambutol (i ovanliga fall isoniazid) (4). Visuskontroll, som inkluderar synskärpa samt färgseende med Ishihara (röd/grön färg ffa), rekommenderas inför behandling och därefter minst 1 gång/månad under pågående behandling. Risken att drabbas av optikusneurit är relaterad till dos och behandlingstid och är mycket ovanligt under de första månaderna av behandlingen (20). Risken ökar vid njursvikt, hög dos och ålder (33). Vid tidigt utsättande av preparatet brukar synskärpan normaliseras på sikt men blindhet har rapporterats. Förändringarna i synskärpa kan ske på ett eller båda ögonen. Därför bör syntest göras dels på varje öga var för sig, dels på båda ögonen samtidigt. Behandlingen ska avbrytas om synskärpan försämras. Patienten ska remitteras akut till ögonläkare. Om optikusneurit utesluts kan etambutol återinsättas (33). Rifampicin kan ge rödfärgning av tårar och linser. Om fortsatt bruk av linser är nödvändigt under rifampicinbehandling bör patienten diskutera detta med optiker eller ögonläkare.

Biverkningar vid MDR-tbc behandling (se även kapitel 9 [Resistent tbc](#))

Linezolid är det läkemedel som är överlägset associerat med flest biverkningar. De vanligaste biverkningarna är perifer neuropati, myelosuppression samt mer ovanligt förekommande opikusneurit. Vid behandling med linezolid måste patienten informeras om risk för polyneuropati. Varningstecken är domningar/pirningar, kuddkänsla eller brännande parestesier, oftast med utbredningsmönster såsom "glove and stocking". Undersökning av känsel (beröring, kyla/smärta, monofilament, vibration med stämgafl och reflexer) av extremiteterna rekommenderas månatligen (för detaljer se ref [\(34\)](#)). Polyneuropatin kan bli irreversibel och linezolid bör inte återinsättas. Uteslut andra orsaker till polyneuropati och samtidig B12/folatbrist. Benmargshämning ses oftast de första månaderna i behandlingen [\(35\)](#) och blodstatus bör följas varje vecka initialt, därefter månatligen. Laktacidosis är en ovanlig men allvarlig biverkan. Läkemedelsmonitorering rekommenderas (se kapitel 8 [Behandling](#)). Serotonergt syndrom är en annan viktig biverkan vid samtidig behandling med MAO-hämmare och kombinationen bör undvikas.

Vid behandling med bedakilin kontrolleras EKG och QTc tid (korrigerat enligt Fredericia metoden) innan behandlingsstart, varje vecka under induktionsfas och därefter 1 gång/månad (övre gräns QTc 500 ms då behandling bör seponeras). Notera att det är korrigerad QTc tid enligt Fredericia metoden som ska beaktas (se [qxmd.com](#)). EKG-maskinens beräknade QTc tid använder metoden Bazett och överskattar ofta QTc-tiden beroende på hjärtfrekvens. Manuell bedömning av klinisk fysiolog rekommenderas innan ev utsättning av QTc förlängande läkemedel. Även klofazimin kan ge en betydande QTc förlängning (medel 17 ms) samt kinoloner [\(27\)](#) [\(14\)](#). Försiktighet med bedakilinbehandling bör iaktas vid elektrolytrubbningar (K⁺, Ca⁺), obehandlad hjärtsvikt samt vid kombination med övriga QTc förlängande läkemedel, t ex ondansetron mm [\(36\)](#).

Långvarig kinolonbehandling ger en viss ökad risk för aortaaneurysm/dissektion (HR 1.66 95 % CI 1.12-2.46) även om den absoluta riskökningen är låg (82 fall av aortaaneurysm/dissektion per 1 miljon behandlingstillfällen) [\(37\)](#). Patienten bör informeras om risken för hälseneruptur.

Vid behandling med klofazimin bör patienten informeras om röd/brun hudmissfärgning som är reversibel men långvarig (kvarstår ca 6-12 månader efter seponering, upp till 4 år). Andra mer ovanliga biverkningar är buksmärta och ileus. Cycloserin kan framför allt ge CNS-relaterade biverkningar som kramper, depression, psykos och suicid. För information om biverkningar/interaktioner av licensläkemedel rekommenderas Micromedex alternativt www.tbdrugmonographs.co.uk.

Biverkningar av pretomanid inkluderar huvudvärk som är vanligast, magbiverkningar, ryggsmärta samt njur- och leverpåverkan, även om läkemedlet i tidiga läkemedelsstudier tolererades väl hos friska vuxna. Ingen klinisk fertilitetspåverkan har setts, trots experimentella djurstudier som angav nedsatt fertilitet hos hanmöss [\(38\)](#).

Monitorering avseende biverkningar

Sputumodlingar tas initialt veckovis tills odlingsnegativitet, därefter månadsvis. Blodstatus, leverstatus och kreatinin minst varje månad. Initiala prover bör inkludera folat- och B12 status om linezolid ges (pga risk för polyneuropati).

Tabell 7. Frekvens av monitorering vid behandling av MDR-tbc.

Monitorering	Veckovis	Månadsvis	Annan frekvens
Blodstatus	(linezolid initialt)	x	

Leverstatus		x	
Kreatinin		(x)	
Sputumodlingar	x (tills odlingsnegativitet)	x (vid odlingsneg)	
EKG (QTc) ¹			x (se text)
Distalstatus ² + visus		x (linezolid)	

¹ Vid behandling med bedakilin, klofazimin, delamanid. QTc korrigerat enligt Fredericia metoden.

² Sensibilitet för beröring, vibration, smärta samt med monofilament

Behandlingsuppehåll

Vid behandlingsuppehåll mer än 2 veckor under intensivfasen av standardbehandling (första 2 månader av behandlingen) rekommenderas att behandlingen startas om helt på nytt. Om behandlingsuppehållet uppstår i underhållsfasen (sista 4 månaderna) kan längre uppehåll tolereras (< 2 mån) utan att behandlingen behöver startas om helt. Den totala dosen av planerade läkemedel bör dock ges, d v s datum för planerat behandlingsavslut skjuts framåt med motsvarande tid som uppehållet. För mer detaljerade råd hänvisas till Handbok av Läkare utan gränser kapitel 9.6 3. (3).

Vid behandlingsuppehåll under behandling av MDR-tbc hänvisas till kontakt med den [nationella MDR-tbc gruppen](#).

Referenser

1. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
2. Queensland Health, Australia. Treatment of tuberculosis in adults and children Version 2.1 – July 2015
<https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/ams/tb-guideline-treatment.pdf>
3. MSF. Tuberculosis; Chapter 9.5 Management of adverse effects in patients on first-line regimens 2017 [Available from: <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/TUB/english/9-5-management-of-adverse-effects-in-patients-on-first-line-regimens-20322390.html>.
4. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017 [Available from: https://www.who.int/tb/publications/2017/tb_guidelines2017_annex6_en_v4.pdf.
5. Lindsay Grayson M et al. Kucers' The use of antibiotics 6th edition 2010: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. Kapitel 110 Isoniazid, s. 1549-1569, kapitel 111 Ethambutol, s. 1570-1580, kapitel 112 Pyrazinamid s. 1581-1586, kapitel 113 Rifampicin, s. 1587-1626. 2010.
6. The UK TB drugs monographs: <http://www.tbdrugmonographs.co.uk/>.
7. N Kunichika, N Miyahara, K Kotani, H Takeyama, M Harada, M Tanimoto. Pneumonitis induced by rifampicin. *Thorax*. 2002;57(11):1000-1.
8. Cristian Morán-Mariños, Felix Llanos-Tejada, Juan Salas-Lopez, Renzo Villanueva-Villegas, Antonella Chavez-Huamani, María Vidal-Ruiz, et al. DRESS syndrome and tuberculosis: Implementation of a desensitization and re-desensitization protocol to recover antituberculosis drugs in a case series at a specialized TB Unit in Lima, Peru. *Medicine*. 2024;103(39):e39365.
9. Curry International Tuberculosis Center. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, 3rd edition, Chapter 9 Adverse Reactions 2016 [Available from: https://www.currytbccenter.ucsf.edu/sites/default/files/tb_sg3_chap9_adverse_reactions.pdf#chapter_9.
10. S. Borisov, E. Danila, A. Maryandyshev, M. Dalcolmo, S. Miliuskas, L. Kuksa, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019;54(6).
11. Z. Lan, N. Ahmad, P. Baghaei, L. Barkane, A. Benedetti, S. K. Brode, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(4):383-94.
12. A. Covic, D. J. Goldsmith, L. Segall, C. Stoicescu, S. Lungu, C. Volovat, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):924-9.
13. Junaid A. Wali, Yaseen A. Jamal, Mustafa Al-Kawaaz, Graham Rodwell, Megan L. Troxell. Rifampin-induced Acute Kidney Injury Is Associated With Hemolysis and Drug Re-exposure. *Kidney Medicine*. 2026;8(1).
14. F. Ata, H. M. B. Magboul, H. A. A. Toba, H. Alfar, A. Al Bozom, K. Murshed, et al. Rifampin-induced acute kidney injury and hemolysis: A case report and literature review of a rare condition. *Clin Case Rep*. 2022;10(12):e6780.
15. C. H. Chang, L. Y. Chang, J. C. Ko, Y. F. Wen, C. J. Chang, L. T. Keng, et al. Incidence of and Risk Factors for Acute Kidney Injury During Antituberculosis Treatment: A Prospective Cohort Study and Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2023;12(3):919-31.
16. Y. S. Mehta, F. F. Jijina, S. S. Badakere, A. V. Pathare, D. Mohanty. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tubercle and Lung Disease*. 1996;77(6):558-62.
17. Omamah Alfarisi, Wael A. Alghamdi, Mohammad H. Al-Shaer, Kelly E. Dooley, Charles A. Peloquin. Rifampin vs. rifapentine: what is the preferred rifamycin for tuberculosis? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1027-36.
18. K. P. Singh, A. C. C. Carvalho, R. Centis, D. Ambrosio L, G. B. Migliori, S. G. Mpagama, et al. Clinical standards for the management of adverse effects during treatment for TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(7):506-19.
19. Keerthana B, Rashmi Appaji, Levin Thomas, Tejaswini Baral, Skanda N, Chaithra, et al. Characteristics of isoniazid-induced psychosis: a systematic review of case reports and case series. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(11):1725-40.
20. P. D. Chamberlain, A. Sadaka, S. Berry, A. G. Lee. Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):545-51.
21. Antiretroviral behandling av hivinfektion - Rekommendation 2025. RAV Referensgruppen för AntiViral terapi <https://forening.sls.se/rav/rekommendationer/hiv/antiretroviral-behandling-av-hivinfektion-2025>.
22. K. Prasad, J. Volmink, G. R. Menon. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):Cd002244.
23. G. E. Thwaites, D. B. Nguyen, H. D. Nguyen, T. Q. Hoang, T. T. Do, T. C. Nguyen, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1741-51.
24. K. Prasad, M. B. Singh, H. Ryan. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):Cd002244.

25. World Health Organization. Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority Analysis of Xpert MTB/RIF Ultra Compared to Xpert MTB/RIF (WHO, 2017). <https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254792/1/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?ua=1>.
26. T. Takahashi, M. Tamura, S. N. Takahashi, K. Matsumoto, S. Sawada, E. Yokoyama, et al. Quantitative nested real-time PCR assay for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *J Neurol Sci.* 2007;255(1-2):69-76.
27. K. Tahaoğlu, G. Ataç, T. Sevim, T. Tärün, O. Yazicioğlu, G. Horzum, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(1):65-9.
28. Vidyasagar Ramappa, Guruprasad P. Aithal. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(1):37-49.
29. WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. July 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>
30. Yong Fang, Heping Xiao, Shenjie Tang, Li Liang, Wei Sha, Yuanyuan Fang. Clinical features and treatment of drug fever caused by anti-tuberculosis drugs. *The Clinical Respiratory Journal.* 2016;10(4):449-54.
31. T. B. Haddy, S. R. Rana, O. Castro. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *J Lab Clin Med.* 1999;133(1):15-22.
32. L. J. Cormican, S. Schey, H. J. Milburn. G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia. *Eur Respir J.* 2004;23(4):649-50.
33. N. Ezer, A. Benedetti, M. Darvish-Zargar, D. Menzies. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):447-55.
34. R. Baron, A. Binder, G. Wasner. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):807-19.
35. G. B. Migliori, B. Eker, M. D. Richardson, G. Sotgiu, J. P. Zellweger, A. Skrahina, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009;34(2):387-93.
36. "How-to" guide on the use of bedaquiline for MDR-TB treatment. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247434/> Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. ANNEX 4.
37. B. Pasternak, M. Inghammar, H. Svanström. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360:k678.
38. European Medicines Agency. Dovprela (pretomanid) product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dovprela-epar-product-information_en.pdf.

Paradoxala reaktioner

En så kallad paradoxal reaktion vid tbc karakteriseras av en klinisk eller radiologisk försämring som uppkommer under antituberkulös behandling, ofta efter en initial förbättring. Reaktionen uppträder som regel efter minst några veckors behandling och innefattar en försämring av befintliga eller tillkomst av nya tbc-manifestationer, som inte orsakas av terapivikt, läkemedelsbiverkan eller annan infektion (1). Försämringen tros bero på en överdriven inflammatorisk reaktion som orsakas av återhämtning av sjukdomsrelaterad immunsuppression och/eller triggas av antigenfrisättning från döende tuberkelbakterier (2). Paradoxala reaktioner är vanligast förekommande vid behandling av extrapulmonell tbc och är potentiellt allvarligast vid CNS-infektion. Runt 20 % av patienter som behandlas för lymfkörtel-tbc drabbas av paradoxala reaktioner under eller efter avslutad antituberkulös behandling (3). Det innebär vanligen en ökad svullnad av drabbad körtel, men kan även bestå av rodnad, fistulering till huden eller tillkomst av nya körtelsvullnader. Tillståndet är i allmänhet självbegränsande med spontan förbättring inom tre månader. Vid mer påtagliga manifestationer kan anti-inflammatorisk behandling med NSAID eller kortikosteroider, alternativt dränering eller excision av körteln, övervägas. Lymfkörtelsvullnad vid behandling av mediastinal körtel-tbc kan ibland leda till obstruktion av vitala strukturer i luftvägar som föranleder kortisonbehandling i avsvällande syfte.

Behandling av tbc vid samtidig hivinfektion utgör en särskilt ökad risk för uppkomst av paradoxala reaktioner och potentiellt allvarliga kliniska manifestationer. Dessa tillstånd benämns tbc-IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), eller immunrekonstitutionssyndrom och uppkommer oftast en tid efter att antiretroviral behandling (ART) inleds under pågående tbc-behandling, se även kapitel 12 om [Tbc och hiv](#). Man brukar skilja på två varianter (4):

1. Paradoxal tbc-IRIS innebär att ART som initieras under pågående tbc-behandling orsakar en försämring av befintliga symtom efter en initial förbättring. Feber, ökade respiratoriska besvär, progress av radiologiska förändringar och lymfkörtelsvullnader är vanliga manifestationer. Reaktionen tros vara orsakad av en minskad hivrelaterad immunsuppression och därigenom ett förstärkt tbc-specifikt inflammatoriskt svar. Risken för paradoxal tbc-IRIS ökar vid låga CD4-tal samt vid kort tidsintervall mellan insättande av antituberkulös och antiretroviral behandling.
2. Vid demaskerande tbc-IRIS leder ART via samma mekanism till att subklinisk tbc blir symtomgivande.

Kortison har gynnsam effekt vid tbc-IRIS och kan dessutom vara av värde som förebyggande behandling vid initiering av ART till tbc-patienter med låga CD4-tal (5).

Referenser

1. Cheng VC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:803–9.
2. Bell LC, et al. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:39–45. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.030. PMID: 25809754.
3. Hawkey Charlotte R, et al. Characterization and Management of Paradoxical Upgrading Reactions in HIV-Uninfected Patients with Lymph Node Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005 May 1;40(9):1368–71. doi: 10.1086/429317. Epub 2005 Mar 23. PMID: 15825042.
4. Manabe YC, et al. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2009 Feb 1;199(3):437–44. doi: 10.1086/595985. PMID: 19090776.
5. Meintjes G, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1915–1925. doi: 10.1056/NEJMoa1800762. PMID: 30428290.

14. Icke-farmakologisk behandling

I Sverige är en hög andel patienter med tbc invandrare eller asylsökande från låginkomstländer. Socio-ekonomiska problem av olika slag är relativt vanliga (1). Risken att smittas och insjukna i tbc är dessutom ökad hos socialt utsatta personer (t ex hemlösa), och ibland förekommer även psykisk sjukdom och/eller missbruk. Det är viktigt att ta hänsyn till sådana faktorer för att optimera utfall av tbc-behandling. Tät kontakt med mottagning med erfarenhet av tbc är nödvändigt under behandlingsperioden, och psykosocialt stöd, i första hand av kurator, bör erbjudas frikostigt.

Nedsatt födointag, ökad katabolism och viktnedgång förekommer ofta vid mer avancerade former av tbc-sjukdom (2). Även om dessa fenomen i regel normaliseras snabbt (inom 8 veckor) efter start av effektiv behandling kan man överväga dietistkontakt, t ex hos personer med underliggande komorbiditeter som påverkar näringsupptaget.

Olika former av malnutrition har globalt sett visats öka risken för utveckling av tbc-sjukdom, inkluderande undervikt och särskilt proteinbrist (2). Det finns associationsstudier som tyder på att subnormala vitamin D-nivåer kan vara förknippat med ökad risk för tbc-sjukdom, framför allt vid avancerad vitamin D-brist och i synnerhet hos personer som lever med hiv (3). Däremot finns inga säkra belägg för att tilläggsbehandling med vitamin D förbättrar behandlingsresultat av tbc (4, 5) eller att det kan förebygga reaktivering av LTBI (6). Då låga vitamin D-nivåer är vanligt hos mörkhyade personer som lever på norra halvklotet kan det (av andra skäl) vara rimligt att erbjuda vitamin D-tillskott i anslutning till tbc-behandling.

Referenser

1. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018 Mar-Apr;24(2):115-119
2. Koethe JR, von Reyn CF. Protein-calorie malnutrition, macronutrient supplements, and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Jul;20(7):857-63
3. Aibana O, Huang CC, Aboud S, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Sep 11;16(9):e1002907. doi: 10.1371/journal.pmed.1002907
4. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):242-50. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61889-2. Epub 2011 Jan 5
5. Daley P, Jagannathan V, John KR, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):528-34. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70053-8. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25863562
6. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, et al. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):359-368. doi: 10.1056/NEJMoa1915176.

15. Latent tuberkulosinfektion - screening och behandling

Sammanfattning

- Latent tuberkulosinfektion (LTBI) innebär påvisbart immunologiskt svar mot *M. tuberculosis* (Mtb) antigen utan tecken på aktiv tbc-sjukdom.
- LTBI diagnosticeras via epidemiologisk anamnes, immunologiska tester och lungröntgen. I diagnostiken ingår också att utesluta tbc-sjukdom.
- Ungefär 25 % av jordens befolkning beräknas ha LTBI, varav enbart 5–10% aktiverar infektionen och insjuknar i tbc-sjukdom någon gång under livet. Ökad risk ses främst hos individer som nyligen smittats, små barn, tonåringar och personer med nedsatt immunförsvar.
- Screening syftar till att identifiera de individer med LTBI som har störst risk att utveckla tbc-sjukdom, för att kunna behandla dessa och därmed minska den risken. Behandling av LTBI anses påtagligt minska risken för utveckling av tbc-sjukdom.
- Aktuella grupper för screening av LTBI är kontakter till patienter med smittsam tbc, nyanlända migranter och gravida kvinnor från högendemiska länder, personer med hiv och patienter som planeras för immunsupprimerande behandling eller organtransplantation.
- Ett flertal behandlingsalternativ med rifamyciner och/eller isoniazid finns. För kontakter till smittsam multiresistent tbc kan levofloxacin vara ett alternativ.

Bakgrund

LTBI innebär påvisbart immunologiskt svar mot Mtb antigen utan tecken på tbc-sjukdom. Ungefär 25 % av jordens befolkning beräknas ha LTBI. Prevalensen varierar mellan 5–10 % i Västeuropa, Nordamerika och Australien, 10–25 % i Östeuropa, Nordafrika, norra Asien och Sydamerika, samt 25–35 % i Syd/Sydostasien och södra Afrika [1].

Endast 5–10 % beräknas aktivera sin LTBI och insjukna i tbc någon gång under livet vid normalt immunförsvar, varav hälften under de första två åren efter smitta. Ökad risk att insjukna i tbc ses främst hos små barn (<5 år), tonåringar och personer med nedsatt immunförsvar t ex vid hivinfektion, organtransplantation, hematologisk malignitet, anti-TNF- α behandling, kortisonbehandling, grav njursvikt/hemodialys, svårkontrollerad diabetes mellitus [2, 3], samt i viss utsträckning även i samband med graviditet och postpartum perioden (Tabell 1). Biologiska läkemedel och annan immunmodulering blir allt vanligare i behandlingsarsenalen av många inflammatoriska tillstånd och för flera av dessa, särskilt nyare sådana, är evidensen begränsad avseende aktivering av LTBI. I Tabell 2 listas risknivån för vanliga immunmodulerande läkemedel i tre kategorier; ökad risk, potentiellt ökad risk och låg eller ingen ökad risk (Tabell 2 under screening för LTBI).

Tabell 1. Riskfaktorer för progress till tbc-sjukdom.

Riskfaktor	Relativ risk att insjukna i tuberkulos*
Hiv-positiv (inga uppgifter om antiretroviral beh)	42-803
AIDS [2]	110-170
Kortison	4.9
Behandling med TNF-alfa hämmare [3]	15-18
Organtransplantation [2]	20-74
Hematologisk malignitet (lymfom, leukemi)	16
Diabetes mellitus (inga uppgifter om insulin) [3]	6-18
Kronisk njursvikt och hemodialys [3]	38-45
Silikos [3]	138-210
Graviditet	1.1-1.7
Postpartum	1.5-2.5
Ålder <5 år	2-5

*ECDC 2018 ; risk ratio hos personer med LTBI och riskfaktor jmf med befolkningen i stort (LTBI-status okänt). Erkens et al. 2010 [\[2\]](#); risk ratio (prospektivt) eller odds ratio (retrospektivt) hos personer med riskfaktor jmf med personer utan riskfaktor. Jonsson et al. 2020 [\[4\]](#); Incidens risk ratio hos gravida respektive postpartum jmf med icke gravida/postpartum.

Diagnos

Diagnosen LTBI ställs genom en sammanslagen medicinsk bedömning av epidemiologiska riskfaktorer för smitta, immunologisk testning och lungröntgen.

I diagnostiken ingår också att utesluta tbc-sjukdom. Personer med symtom eller fynd som inger misstanke om tbc-sjukdom, som feber, nattsvevningar, viktnedgång, hosta, lymfkörtelförstoring eller patologisk lungröntgen, bör utredas omgående av infektionsspecialist.

Även orienterande kemprover bör ingå i bedömningen och som basinformation innan insättning av behandling. I första hand SR, CRP, blodstatus, leverstatus, kreatinin och urinstatus. Vi fångar ibland tbc-sjukdom enbart på detta, inte minst hos förlösta kvinnor med kvardröjande hög SR. Överväg även fullständig blodstatus inklusive differentialräkning, med tanke på bland annat etnisk neutropeni och även schistosomiasis/strongyloides infektion, samt D-vitaminstatus.

1. Epidemiologiska riskfaktorer för smitta

- Född före 1950
- Ursprung i högendemiskt land, dvs tbc-incidens >100/100 000 invånare
- Resor >3 månader och/eller vistelse eller arbete i riskmiljöer som sjukhus, häkte/fängelse eller migrationsförläggning i högendemiska länder ([Länder med hög risk för TB](#)).
- Tidigare behandlad tbc-sjukdom eller sedan tidigare känd LTBI.
- Kontakt med person med högsmittsam tbc >8 timmar eller lågsmittsam tbc >40 timmar [[2](#), [7](#)].

2. Immunologisk testning

Flera immunologiska tester finns idag tillgängliga för att påvisa cellulärt minne mot Mtb-antigen, såsom tuberkulin skin test (TST) och interferon gamma release assays (IGRAs). För friska vuxna och barn i alla åldrar rekommenderas IGRA eller TST (där IGRA är att föredra hos BCG-vaccinerade). För personer som planeras för immunsupprimerande behandling (se nedan) rekommenderas IGRA och TST för att uppnå högsta sensitivitet [[3](#), [7](#)].

TST innebär intrakutan injektion av definierad mängd (vanligen 2 TU RT23 SSI) PPD (purifierat proteinderivat av tuberkulin). Immunreaktionen mäts i form av en induration efter 72 timmar. Positiv reaktion definieras som ≥ 10 mm hos friska vuxna och vaccinerade barn eller ≥ 6 mm hos immunsupprimerade och ovaccinerade barn. Falskt positiv reaktion kan ses vid korsreaktion med BCG-vaccination(er), icke-tuberkulös mykobakterios, uppmätt rodnad istället för induration eller allergisk reaktion. Falskt negativ reaktion kan ses vid suboptimal injektionsteknik, samt hos personer med nedsatt immunförsvar och i vissa fall vid disseminerad tbc-sjukdom (anergi).

IGRA mäter produktionen av T-cellsmedierat γ -IFN efter stimulering med specifika Mtb-antigen som ESAT-6, CFP-10 i 24 timmar. Det finns flera kommersiellt tillgängliga IGRA-test men de som är mest välbeprövade och används i Sverige för närvarande är Quantiferon-TB Gold Plus® (QFT) (ELISA, Qiagen) och T-spot.TB® (ELISPOT, Oxford immunotec). Jämfört med den tidigare varianten, så innehåller QFT-Plus ett extra rör (TB2) med Mtb-antigen som ska främja ett kombinerat CD4+ och CD8+ T-cells svar.

Positivt QFT-resultat definieras som $\geq 0,35$ IU/ml (TB antigen minus nil). Vid gränsvärden kring cutoff (0,20 - 0,99 IU/ml) rekommenderas ett nytt prov, då en tredjedel av dessa har visat sig bli helt negativa ($<0,2$ IU/ml) vid omtestning, utan senare utveckling av tbc-sjukdom [[8](#), [9](#)]. Ett gränsvärde även vid omtestning bör vägas samman med riskfaktorer på samma sätt som positivt QFT. I QFT ingår en positiv och en negativ kontroll. Diskrepanta resultat mellan QFT-Plus TB1 och TB2 har visat sig ovanligt ($<0,5\%$) och ligger oftast inom gränsområdet kring cut-off. Vid större skillnader rekommenderas omtestning. Indeterminanta, icke bedömbara, resultat innebär oftast för låg reaktion i positiva kontrollen pga felhantering vid provtagningen såsom otillräckligt skakade rör, men kan också bero på otillräckligt immunsvär. Vid indeterminant resultat på QFT upprepas i första hand testet. T-spot.TB kan övervägas som andra test vid för låg reaktion i positiva kontrollen ex vid steroidbehandling eller vid lymfocytopeni.

T-spot.TB mäter antalet för Mtb specifika γ -IFN-producerande CD4+ T-celler i lymfocytkoncentrat från patienten. Positivt resultat definieras som ≥ 6 spots (ESAT-6 och/eller CFP-10) och rekommenderat gränsvärde i Sverige 5-7 spots.

Varken QFT eller T-spot.TB korsreagerar med BCG eller icke-tuberkulösa mykobakterier (med undantag för *M.szulgai*, *M.kansasii* och *M.marinum*, där ESAT-6 och CFP-10 ingår i genomet och kan orsaka falskt positiva resultat). Däremot kan falskt positiv reaktion i ovanliga fall ses som en boostingseffekt två veckor till två månader efter positiv TST reaktion. Falskt negativ reaktion ses liksom vid TST hos personer med nedsatt immunförsvar. Varken TST eller IGRA kan helt säkert bekräfta eller utesluta LTBI, eftersom båda testerna enbart mäter ett

immunsvaret mot Mtb, vilket inte är samma sak som att levande bakterier finns kvar i kroppen. Därför ska personer som tidigare behandlats för tbc-sjukdom eller LTBI inte testas med TST eller IGRA, utan riskbedömning avseende ny tbc-smitta får göras på basen av epidemiologi och lungröntgen. Det positiva prediktiva värdet (PPV) för att utveckla tbc-sjukdom vid ett positivt TST eller IGRA är lågt (2–4 %) [10, 11].

3. Lungröntgen

Vid positiv immunologisk testning utförs lungröntgen, främst för att utesluta tecken på tbc-sjukdom, så som infiltrat, kaverner eller förstörade lymfkörtlar. Vanlig lungröntgen kan utan risk utföras under hela graviditeten och amningen. Personer med nedsatt immunförsvar bör alltid genomgå lungröntgen för att utesluta tecken på även tidigare genomgången tbc, såsom fibrotiska/förkalkade infiltrat, vilket kan innebära kvarvarande LTBI trots negativ immunologisk testning.

Screening för LTBI

Screening syftar till att identifiera de individer med LTBI som har störst risk att utveckla tbc-sjukdom, för att kunna behandla dessa och därmed minska den risken [3, 7, 13-16]. Aktuella grupper för screening är kontakter till smittsam tbc, nyanlända migranter, gravida kvinnor, personer med hiv och personer som planeras för immunsupprimerande behandling. WHO och Fohm rekommenderar även screening för personer i dialys eller med silikos, vilket vårdprogramsgruppen ställer sig bakom [7, 13].

1. Kontakter till smittsam tbc

- En person med obehandlad, smittsam tbc beräknas smitta upp till tio personer över ett år, främst hushållskontakter och andra motsvarande närbakterier.
- Kontaktsparning kring patient med smittsam tbc bör utföras inom specialistsjukvården.
- Kontaktsparningen görs enligt en prioriteringsordning där de närmaste och mest riskutsatta undersöks först. Hittar man smittade i den närmaste kretsen utvidgas kontaktsparningen till övriga kontakter.
- Kontakter med symtom eller fynd som inger misstanke om tbc-sjukdom ska utredas omgående av infektionsspecialist.
- Kontakter med riskfaktorer till exempel barn <5 år, gravida och personer med nedsatt immunförsvar ska prioriteras och undersökas skyndsamt.
- Närbakterier till högsnittsam tbc ska screenas inom 2 veckor och vid negativt resultat upprepas screening efter 12 veckor.
- Övriga kontakter screenas enbart efter 12 veckor.
- I screening ingår epidemiologisk bedömning, anamnes, status, QFT och vid positivt resultat även lungröntgen.

Behandlingsindikation föreligger vid omslag från negativt till positivt QFT eller initialt positivt QFT (då det inte går att skilja från tidigare LTBI eller ny smitta).

2. Nyanlända migranter

- Ofta föreligger en ökad risk för tbc-exponering under resan till Sverige. De flesta immigranter som insjuknar i tbc gör det inom de första åren efter ankomst till Sverige.
- Tbc-screening ska utföras i samband med erbjuden hälsoundersökning via utsedda vårdcentraler eller flyktingmedicinska mottagningar efter ankomst till Sverige.
- Inkluderade för tbc-screening är migranter med ursprung i högendemiskt land eller känd tbc-exposition.

- Migranter ≤ 35 år eller med riskfaktorer för att insjukna i tbc-sjukdom screenas med epidemiologisk bedömning, anamnes, status, QFT och vid positivt resultat även lungröntgen.
- Migranter >35 år utan riskfaktorer för att insjukna i tbc screenas med epidemiologisk bedömning, anamnes, status och lungröntgen för att utesluta tbc-sjukdom.
- Vid positiv screening remitteras personen till specialistsjukvården för ställningstagande till behandling.
- Behandlingsindikation föreligger hos nyanlända migranter inom 2 år med positivt QFT och ålder ≤ 35 år, alternativt med riskfaktorer för insjuknande i tbc-sjukdom eller lungröntgen tydande på tidigare obehandlad tbc (där aktuell aktivitet har uteslutits).

3. Gravida kvinnor

- Graviditet och postpartumperioden innebär ökad risk att insjukna i tbc, troligen pga tillfälliga förändringar i kvinnans immunförsvar [5, 6].
- Tbc-screening bör utföras inom mödrahälsovården om den inte tidigare blivit utförd efter ankomst till Sverige.
- Inkluderade för screening är kvinnor med ursprung i högendemiskt land eller känd tbc-exposition.
- I screeningen ingår epidemiologisk bedömning, anamnes, status, QFT och vid positivt resultat även lungröntgen. Frikostighet bör föreligga för sputumprov vid symtom.
- Vid positiv screening remitteras kvinnan till specialistsjukvården för ställningstagande till behandling.
- Behandlingsindikation föreligger vid positivt QFT och/eller lungröntgen tydande på tidigare obehandlad tbc.
- Vid känd tbc-exposition inom 2 år startas behandling under graviditeten, annars startas behandling oftast strax efter partus.
- Innan start av behandling kan ev ny lungröntgen göras om tidigare röntgen gjordes för >6 månader sedan och inte varit helt normal och/eller kvinnan utretts för symtom.

4. Personer med hiv

- Främst obehandlad hivinfektion innebär ökad risk för LTBI-aktivering. Denna risk sjunker dock avsevärt med effektiv antiretroviral terapi (ART) [18-20]. I Sverige har >95 % av personer som lever med hiv ART med icke-påvisbart hiv-RNA (RAV).
- Tbc-screening bör övervägas hos alla personer med hiv, särskilt de med hög risk att ha exponerats för tbc [3, 7, 13, 14].
- I första hand bör tbc-screening inriktas på att upptäcka tbc-sjukdom, som kan vara svårt att säkert utesluta hos hiv-positiva personer med avancerad immundefekt.
- I screening av LTBI ingår epidemiologisk bedömning, anamnes, status, QFT och lungröntgen. Frikostighet bör föreligga för sputumprov och annan utvidgad utredning vid misstänkta symptom.
- Hos personer med avancerad immundefekt vid hiv-diagnos (AIDS-definierande diagnos och/eller $CD4 < 200$ celler/ μl) bör man avvakta med QFT-test tills efter 3 månader ART eftersom resultatet kan vara falskt negativt hos immunsupprimerade individer trots godkänd analys.
- Behandlingsindikation föreligger vid positivt QFT och/eller lungröntgen tydande på tidigare obehandlad tbc-sjukdom (där aktuell aktivitet har uteslutits).

5. Personer som planeras för immunsupprimerande behandling

- Ökad risk för LTBI-aktivering föreligger vid flera så kallade biologiska terapier (ex anti-TNF- α) [20], vissa T-cellspåverkande cytostatika [22], immunsuppression efter organtransplantation [23, 24] och till viss del även kortisonbehandling (motsvarande prednisolon >15 mg dagligen över en månad och/eller pulsbehandlingar med högdos kortison) .
- Tbc-screening kan utföras via patientens hemklinik eller på remiss till infektionsklinik.
- Inkluderade för screening är alla som planeras för immunsupprimerande behandling enligt ovan, samt levande transplantationsdonatorer.
- I första hand bör tbc-screening inriktas på att upptäcka tbc-sjukdom, som kan vara svårt att säkert utesluta hos personer med avancerad immundefekt.
- I screening av LTBI ingår epidemiologisk bedömning, anamnes, status, QFT och TST, samt lungröntgen. Någon entydig evidens finns varken för enbart ett av testen eller båda testen i kombination [25-27]. För att maximera känsligheten i väntan på förbättrade testmetoder för LTBI hos personer med nedsatt immunförsvar, så rekommenderar vårdprogramgruppen om möjligt kombinationen QFT och TST i enlighet med riktlinjer från Fohm och ECDC [3, 7]. Frikostighet bör föreligga för sputumprov vid symtom.
- Negativ screening bör inte vara äldre än ett år vid insättning av immunsupprimerande behandling och vid risk för nysmitta bör ny screening utföras även inom detta tidsintervall.
- Behandlingsindikation föreligger vid positivt QFT och/eller TST och/eller lungröntgen tydande på tidigare obehandlad tbc (där aktuell aktivitet har uteslutits). Individuell bedömning får göras vid enbart positiv epidemiologi.
- LTBI-behandling bör påbörjas minst en månad innan insättning av biologiska terapier. LTBI-behandling inför transplantation bör startas så snart som möjligt i väntan på operation. Vid svår leversvikt inför levertransplantation behöver man dock avvakta med LTBI-behandling tills efter transplantationen och levervärdena stabiliserats.
- Dessa patientkategorier ska skötas i samarbete med respektive hemklinik och transplantationskirurger.

Tabell 2. Läkemedelsinducerad immunsuppression och risk för aktivering av tbc

Ökad risk	Potentiellt ökad risk	Låg eller ingen ökad risk
TNF-alfa hämmare	IL-1 hämmare	B-cells hämmare (tex rituximab)
Långtidsbehandling med kortison	IL-6 hämmare	Metotrexat
JAK-hämmare	IL-17 hämmare	Azatioprin
PD1-hämmare	IL-23-hämmare	
	Selektiv modulerare av CTLA4	

Referens <https://vardpersonal.1177.se/kunskapsstod/vardforlopp/Tuberkulos/> [Bilaga B – Immunsuppression och latent tuberkulos](#)

Behandling av LTBI

Behandling av diagnostiserad LTBI bygger på en sammanvägd bedömning av riskfaktorer för insjuknande, allvarligt sjukdomsförlopp, biverkningar, re-exponering och sannolikheten för följsamhet till full behandling. Patienter som tidigare behandlats adekvat mot LTBI eller tbc-sjukdom, utan uppgift om ny exposition, ska inte behandlas igen.

Absoluta kontraindikationer till behandling är misstänkt tbc-sjukdom eller levercirrhos med leversvikt. Relativa kontraindikationer är förväntad dålig följsamhet, gravt missbruk, avancerad leversjukdom eller hepatotoxiska läkemedel.

Innan behandlingsstart ska patienten informeras om risken att insjukna i tbc, vilka symtom som kan tala för tbc-sjukdom (feber, nattsvette, viktnedgång, hosta, lymfkörtelförstoring) och att man då ska söka vård.

Behandling av LTBI minskar markant risken för utveckling av tbc-sjukdom (OR 0.2-0.48) .

Flera behandlingsalternativ med rifamyciner och/eller isoniazid rekommenderas mot LTBI ([Tabell 2](#)). I första hand rekommenderas de kortare behandlingarna (enbart rifampicin, rifampicin/isoniazid eller rifapentin/isoniazid) då de har påvisat bättre följsamhet och lägre levertoxicitet [\[28\]](#). I de fall rifamycin-baserade regimer inte kan ges (på grund av interaktioner eller intolerans) kan 6-9 månaders behandling med isoniazid övervägas där längre behandling visat något bättre resultat framförallt hos immunsupprimerade patienter [\[29\]](#) eller de med radiologiska förändringar tydande på genomgången tbc [\[30\]](#).

Tabell 3. Behandlingsalternativ för LTBI hos vuxna.

Behandlingsregim	Dos	Dosering	Kommentar
Rifampicin (Rimactan®)	10 mg/kg, max 900 mg	Dagligen 4 månader	
Rifampicin (Rimactan®) Isoniazid (Tibinide®) Vitamin B6	10 mg/kg, max 900 mg 300 mg 40 mg	Dagligen 3 månader	
Isoniazid (Tibinide®) Vitamin B6	300 mg 40 mg	Dagligen (6)-9 månader	Vid nedsatt immunförsvar eller lunginfiltrat tydande på tidigare tbc ges 9 månader.
Rifapentin (Priftin®) Isoniazid (Tibinide®) Vitamin B6	10–14 kg, 300 mg 14–25 kg, 450 mg 25–32 kg, 600 mg 32–50 kg, 750 mg >50 kg, 900 mg 15 mg/kg, max 900 mg 40 mg	En gång i veckan 12 veckor DOTS	Rifapentin: Licenspreparat, för närvarande restnoterat i EU (2022). Studier pågår för behandling under amning (ClinicalTrials.gov; NCT02651259).

Rifapentin (Priftin®)	<35 kg, 300 mg 35–45 kg, 450 mg >45 kg, 600 mg	Dagligen 1 månad	Endast dokumenterat för personer med hiv [31]. Studier pågår för hiv-negativa (ClinicalTrials.gov; NCT04703075)
Isoniazid (Tibinide®)	300 mg		
Vitamin B6	40 mg		
Levofloxacin (Tavanic®)	15 mg/kg, max 1000mg	Dagligen 6 månader	Närkontakter till MDR-tbc, om känslighet föreligger [32]. Kontakta nationella referensgruppen för MDR-tbc innan behandlingsstart.
Rifabutin (Ansatin®)	300 mg	Dagligen 4 månader	Alternativ till rifampicin vid biverkningar eller interaktioner.

Lindriga biverkningar som trötthet, huvudvärk, illamående, ledvärk, sjukdomskänsla, klåda och ospecifika utslag är relativt vanliga (10–20 %), speciellt första tiden. Vitamin B6 40 mg ges alltid samtidigt med isoniazid för att undvika perifer neuropati. Dosen kan vid behov ökas till max 200 mg dagligen. Allvarliga biverkningar som depression (isoniazid), anemi, leukopeni, trombocytopeni, akut njursvikt (rifampicin) eller hypotension/synkope (rifapentin) är mer ovanliga (0,1–1 %). Patienten ska inför behandlingsstart informeras om de vanligaste biverkningarna och uppmanas att höra av sig vid nytillkomna symptom under behandlingstiden.

Leverpåverkan är relativt vanligt och ses oftast efter 2–3 mån behandling [33]. Ökad risk ses med stigande ålder (≥ 35 år 1.7%, < 35 år 0.2%) [34], hos patienter med tidigare leversjukdom, multifarmaci och hos gravida kvinnor. Risken är större med isoniazid 9 månader jämfört med de kortare regimerna. Om ASAT/ALAT < 3 µkat/L kan behandlingen fortsätta med tätare kontroller. Om ASAT/ALAT > 3 µkat/L bör behandlingen avbrytas. Vid normaliserade värden kan behandlingen prövas att trappas in igen, alternativt kan en annan regim prövas. Se även kapitel 13 om [biverkningar](#).

Patienten bör under LTBI-behandlingen följas upp minst 1 gång i månaden för kontroll av följsamhet, biverkningar och levervärden. Vid ökad risk för levertoxicitet bör levervärdena kontrolleras oftare. Behandlingen bör pågå kontinuerligt. Vid uppehåll > 1 månad bör behandlingen startas om. I samband med behandlingsavslut bör patienten få ett avslutande samtal med tbc-sjuksköterska och ett skriftligt intyg om behandlad LTBI.

Referenser

1. Cohen, A., et al., The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2019. 54(3).
2. Erkens, C.G., et al., Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*, 2010. 36(4): p. 925-49.
3. ECDC, Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. 2018.
4. Jonsson, J., et al., Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *Eur Respir J*, 2020. 55(3).
5. Malhame, I., et al., Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. *PLoS One*, 2016. 11(5): p. e0154825.
6. Sobhy, S., et al., Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2017. 124(5): p. 727-733.
7. Folkhälsomyndigheten, Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning, behandling av latent infektion och vaccination. 2020. ver 4.
8. Jonsson, J., et al., A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. *PLoS One*, 2017. 12(11): p. e0187313
9. Wikell A, Jonsson J, Dyrda R, et al. The Impact of Borderline QuantiFERON-TB Gold Plus Results for Latent Tuberculosis Screening under Routine Conditions in a Low-Endemicity Setting. *J Clin Microbiol*. 2021;59(12):e0137021. doi:10.1128/JCM.01370-21
10. Abubakar, I., et al., Prognostic value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018. 18(10): p. 1077-1087.
11. Sester, M., et al., Numbers needed to treat to prevent tuberculosis. *Eur Respir J*, 2015. 46(6): p. 1836-8.
12. Vock, P., Clinical perspective on diagnostic X-ray examinations of pregnant patients - What to take into account. *Phys Med*, 2017. 43: p. 165-171.
13. [WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition](#) 2024
14. WHO, Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.
15. EACS, E.A.C.S., EACS Guidelines 2019. 2019.
16. Smittskyddsläkaren, Screening av nyanlända för aktiv och latent tuberkulos. Smittskydd Stockholm, 2021.
17. Folkhälsomyndigheten, Årsrapporter tuberkulos [Tuberkulos – statistik — Folkhälsomyndigheten](#).
18. Lin, A.W., S.K. Lau, and P.C. Woo, Screening and treatment of latent tuberculosis infection among HIV-infected patients in resource-rich settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016. 14(5): p. 489-500.
19. Norrby, M., et al., Incidence of tuberculosis and the need of prophylactic treatment in persons living with HIV in Stockholm during the era of anti-retroviral therapy 1996-2013. *Infect Dis (Lond)*, 2018. 50(11-12): p. 807-816.
20. Letang, E., et al., Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol*, 2020.
21. Godfrey, M.S. and L.N. Friedman, Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha and Beyond. *Clin Chest Med*, 2019. 40(4): p. 721-739.
22. Sanchez-Garcia, E.M., et al., Toxicity and adherence to treatment for latent tuberculosis infection in patients with hematologic malignancies. *Infection*, 2013. 41(5): p. 903-7.
23. Mamishi, S., et al., Prevalence of active tuberculosis infection in transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*, 2019. 139: p. 103894.
24. Rahimifard, N., et al., Prevalence of latent tuberculosis infection in transplant candidates: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*, 2018. 125: p. 401-410.
25. Pai, M. and M. Behr, Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays. *Microbiol Spectr*, 2016. 4(5).
26. Sester, M., et al., Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190(10): p. 1168-76.
27. 2Auguste, P., et al., Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2017. 17(1): p. 200.
28. Sterling, T.R., et al., Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*, 2020. 69(1): p. 1-11.
29. Wang, B., et al., Effectiveness of tuberculosis preventive treatment in patients with rheumatic diseases: a global systematic review and meta-analysis, *eClinicalMedicine*, Volume 82, 2025, 103177, ISSN 2589-5370, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103177>.
30. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis (1982). Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization*, 60(4), 555 - 564. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/264855>

31. Swindells, S., et al., One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019. 380(11): p. 1001-1011.
32. Marks, S.M., S.R. Mase, and S.B. Morris, Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2017. 64(12): p. 1670-1677.
33. Stagg, H.R., et al., Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014. 161(6): p. 419-28.
34. Kunst, H. and K.S. Khan, Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010. 14(11): p. 1374-81.

16. BCG-infektioner som komplikation till behandling och vaccination

Sammanfattning

- Efter blåsinstillation med BCG får 1-5 % spridd eller fokal infektion.
- Disseminerad BCG-infektion uppträder 1 vecka till 3 månader efter instillation, fokal infektion oftast efter månader till år. Hög mortalitet obehandlat.
- Behandling skall alltid ges med en kombination av tbc-läkemedel.
- Efter BCG-vaccination av barn kan fördröjd lokal reaktion oftast lämnas obehandlad.
- Vid systemiska eller djupa BCG-infektioner efter vaccination bör immunbristutredning för IL12/IFN gamma göras och tbc behandling ges.

BCG-infektioner efter blåsinstillationer

Instillationer med BCG (Bacille Calmette Guérin), en laboratoriestam av levande försvagade Mycobacterium bovis som ger upphov till en inflammation med antitumoral effekt [1,2], rekommenderas som förstahandsbehandling vid icke invasiva urinblåstumörer med intermediär till hög risk för progression [3]. I Sverige rekommenderas BCG-instillation i blåsan under 2 timmar en gång i veckan i 6 veckor, följt av en gång i veckan i 3 veckorsperioder 3, 6 och 12 månader därefter, vilket årligen ges till ca 500 individer [3]. Efter en instillation upplever 85 % av patienterna lokala symptom som irritation, smärta, täta trängningar, men även feber och sjukdomskänsla i upp till 24-48 timmar [4,5].

Komplikationer i form av lokal urogenital eller hematogent spridd infektion med BCG-stammen förekommer hos ca 1-5 % av de som behandlas. Vid spridd infektion utanför urinblåsan är en klinisk bild med generell systemisk inflammation (ibland benämnd "BCG-sepsis") vanligare än fokala symptom från enstaka organ. Systemisk sjukdom som uppträder vid hematogen spridning utanför urogenitalorganen uppträder vanligen tidigt, i genomsnitt en vecka efter en instillation och oftast inom 3 månader [2, 5-9]. Sänkastegring, anemi, viktnedgång, ibland miliär radiologibild, men även interstitiell pneumonit förekommer och mortaliteten är ca 10 % [6-8]. Fokala osteomuskulära (spondylodiskit, artrit, abscesser) och urogenitala infektioner (kvarstående blåsinfektion inklusive skrupning, penislesjoner, prostatit, njurparenkymengagemang, epididymit-orkit) debuterar oftast senare än generaliserad infektion, vilket kan jämföras med primär disseminerad respektive reaktiverad tbc [2,5-9]. Högst mortalitet (17 %) ses vid vaskulär BCG-infektion (mykotiska aneurysm) [4]. Reaktivering av urogenitala eller distala BCG-foci kan även förekomma vid senare immunhämmande behandling och i extremfall har BCG-infektion rapporterats 17 år efter blåsinstillationer [8].

Diagnostisk utredning bör göras som vid misstänkt tbc- med radiologi och provtagning för mykobakteriediagnostik för odling och PCR från relevant lokal samt från blod och benmärg när disseminerad infektion misstänks. Urinodling för mykobakteriediagnostik har begränsat värde då den kan vara positiv under hela behandlingsregimen och månader därefter, och positiv PCR har visats efter flera år [10]. Diagnostik av urogenital infektion görs i samråd med urolog med värdering av symptom, bild, tidsperspektiv, grad och typ av inflammation

samt biopsiprovtagning för mykobakterieodling och PAD. PCR bör undvikas då det är positivt månader till år efter instillationer. Vid disseminerad BCG-infektion kan en kraftfull immunreaktion dominera bilden och odlingsnegativitet är vanligt. Det utesluter dock inte infektion eller att mykobakterie-behandling skall ges, eventuellt med tillägg av steroider vid kraftig inflammation [5, 8].

Läkemedelsbehandling mot BCG-infektioner

Liksom alla *M.bovis* stammar är BCG naturligt resistent mot pyrazinamid och flera BCG-stammar inom urologin (TICE, Connaught, RIVM) är även resistent mot cykloserin [10]. Det saknas prospektiva randomiserade kliniska studier om optimal *M.bovis*-behandling, inklusive BCG-infektioner efter blåsinstillationer och behandlingsrekommendationer baseras på gängse behandling av *M tuberculosis*-komplexet. Preventiv användning av isoniazid eller fluorokinoloner i samband med instillationerna har viss effekt mot lokala blåssymptom men inte mot senare systemiska komplikationer och har därtill ifrågasatts vad gäller möjlig minskad antitumoral effekt [12]. Empirisk singelbehandling med isoniazid vid svåra lokala symptom efter BCG-instillation rekommenderas i vissa urologiska riktlinjer [3], men risken för resistensutveckling bör inte förbises och vi avråder därför från detta behandlingsalternativ. Om behandling mot BCG anses indicerat skall alltid kombinationsbehandling ges enligt nedanstående [6,7].

Systemisk infektion utanför urogenitalorganen - fokal eller disseminerad:

- Rifampicin 600 – 900 mg (10-15 mg/kg) x1 + Isoniazid 300 mg (5 mg/kg) x1 i 9 månader + myambutol 1200 – 1600 mg (15 mg/kg) x1 de första 2 månaderna.
- Vid svår infektion även tillägg levofloxacin 1000 mgx1 eller moxifloxacin 400-600 mgx1 de första 2 månaderna.
- Om uttalad inflammatorisk reaktion (särskilt vid lungengagemang) med allmänpåverkan överväg steroidbehandling i tillägg. Dosering som vid allvarlig tuberkulös serosit: 50-60 mg prednisolon i ett par veckor med succesiv långsam nedtrappning.

Isolerad urogenital infektion:

- Rifampicin 600 – 900 mg (10-15 mg/kg) x1 + Isoniazid 300 mg (5 mg/kg) x1 i 3-6-9 månader + myambutol 15 mg/kg x1 de första 2 månaderna.

Behandlingstidens längd styrs av infektionens omfattning, förekomst av abscesser och kliniskt svar. Begränsad lokal infektion kan behandlas kortare tid än 6 månader. Behandling med isoniazid som enda läkemedel avråds från vid samtliga kliniska tillstånd. BCG-infektioner är en vårdrelaterad infektion och kliniska fall skall inte smittskyddsanmälas. Däremot bör anmälan göras om läkemedelsbiverkan till Läkemedelsverket.

BCG-infektioner efter vaccination av barn

Efter BCG-vaccination utvecklar 90-95 % av alla barn en lokal kutan reaktion i form av rodnad, nodulus, svullnad och ärrbildning inom 3 månader. De flesta barn får ett litet ärr på injektionsstället men avsaknad av ärr betyder inte sämre infektionsskydd. Lindriga vaccin-komplikationer som lokal ulceration, subkutan abscess och regional lymfadenit förekommer hos mindre än 1 %. Debut av lymfadenit ses inom ett par månader och drabbar främst lymfkörtlar axillärt, cervikalt eller supraklavikulärt, nästan alltid på samma sida som vaccinationen [13]. Dessa komplikationer brukar oftast läka spontant efter flera månader upp till ett år, ibland längre, och behöver bara behandlas vid signifikanta lokala symptom som smärta, vätskande sår med sekundärinfektion eller rörelseinskränkning av armen. Spontan utläkning inom 6-18 månader är regel. Lugnande besked brukar vara effektivt för att minska föräldraoron.

Behandling av BCG-lymfadenit med symptom är omdiskuterad och det finns ingen evidens för effektiv behandling med läkemedel varför olika behandlingar omnämns i litteraturen. När läkemedelsbehandling någon enstaka gång ges rekommenderas kombinationsbehandling innehållande rifampicin + isoniazid enligt nedan. Det finns äldre rapporter om nedsatt känslighet för isoniazid för vissa BCG-stammar men med tidigare resistensmetodik, vilket gör dessa data osäkra. Vårdprogramgruppens bedömning är att nedsatt känslighet mot isoniazid, om det alls förekommer, är av begränsad klinisk relevans då terapisivikt vid behandling av BCG-infektioner är ovanligt. Tills kunskapsläget klarnar rekommenderas koncentrationsbestämning/TDM av isoniazid vid behandling av allvarlig BCG-infektioner och att den genotypiska testningen kompletteras med fenotypisk resistensbestämning.

Allvarliga komplikationer som skelettinfektioner eller disseminerad infektion är hos immunkompetenta barn mycket ovanliga, men förekommer inte sällan hos barn med uttalat nedsatt immunförsvar, framför allt vid SCID (severe combined immunodeficiency), och har då hög mortalitet. Sedan 2019 ingår (de flesta former av) SCID i nyföddhetsscreeningen i Sverige och man har därefter kunnat sänka vaccinationsåldern till 6 veckor.

Misstanke om BCG-skelettinfektion eller disseminerad infektion bör utredas och behandlas på regionsjukhus som har specialkompetens inom pediatrik tuberkulos.

En annan mycket ovanlig komplikation av BCG-vaccination är BCG-inducerad lupus vulgaris, en lokal hudinfektion som ofta tar flera år innan diagnosen ställs. BCG-inducerad lupus vulgaris kan, men behöver inte, vara associerad med immundefekt i IFN-gamma/IL-12-vägen.

Både lupus vulgaris och svåra BCG-komplikationer bör föranleda utredning för immundefekt.

Vägledning vid BCG-infektion hos barn efter vaccination

1. Icke vätskande lokalreaktion, lymfadenit, abscess: expektans (upp till 1-1,5 år)
2. Vätskande lokalreaktion, abscess, lymfadenit utan andra symptom: Täck såret med kompress och expektans. Barnet kan gå i förskola som vanligt.
3. Vätskande abscess/lymfadenit med smärta eller funktionspåverkan av armen: Studier saknas som stöd för optimal handläggning. Ta odling. Nålaspiration/kirurgi kan övervägas. Läkemedelsbehandling kan övervägas, till exempel isoniazid 10mg/kg x1 + rifampicin 15mg/kg x1. Behandling i samråd med barn-tbc expert.
4. Osteit/osteomyelit: kirurgi och behandling i samråd med barn-tbc expert.
5. Disseminerad BCG-infektion: Behandling med minst tre aktiva läkemedel i samråd med barn-tbc expert.
6. Svåra former (osteit/ disseminerad form) samt hudmanifestationen lupus vulgaris bör föranleda immunbristutredning, främst IL12/ interferon gamma vägen.

Referenser

1. Guallar-Garrido, S. and E. Julian, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy for Bladder Cancer: An Update. *Immunotargets Ther*, 2020. 9: p. 1-11.
2. Liatsos GD, Mariolis I, Hadziyannis E, Bamias A, Vassilopoulos D.O. Review of BCG immunotherapy for bladder cancer. *Clin Microbiol Rev* 0:e00194-23. <https://doi.org/10.1128/cmr.00194-23>
3. Vårdprogram, Nationellt vårdprogram Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör ISBN: 978-91-87587-94-8 <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/urinblase-och-urinvagscancer/vardprogram/> April 2019.
4. Krajewski, W., et al., Are There Differences in Toxicity and Efficacy between Various Bacillus Calmette-Guerin Strains in Bladder Cancer Patients? Analysis of 844 Patients. *Urol Int*, 2018. 101(3): p. 277-284.
5. Pérez-Jacoiste Asín, M.A., et al., Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infection Following Intravesical BCG Administration as Adjunctive Therapy For Bladder Cancer: Incidence, Risk Factors, and Outcome in a Single-Institution Series and Review of the Literature. *Medicine*, 2014. 93(17): p. 236-254.
6. Larsen, E.S., et al., The epidemiology of bacille Calmette-Guerin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int*, 2019. 124(6): p. 910-916.
7. Liu, Y. et al, Clinical Spectrum of Complications Induced by Intravesical Immunotherapy of Bacillus Calmette-Guérin for Bladder Cancer - - *Journal of Oncology* 2019
8. Gonzalez, O.Y., et al., Spectrum of bacille Calmette-Guerin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis*, 2003. 36(2): p. 140-8.
9. Larsen, E.S., et al., Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *Apmis*, 2019.
10. Durek, C., et al., The fate of bacillus Calmette-Guerin after intravesical instillation. *J Urol*, 2001. 165(5): p. 1765-8.
11. Durek, C., et al., Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol*, 2000. 37 Suppl 1: p. 21-5.
12. Al Khalifa, M., et al., The effect of isoniazid on BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 2000. 37 Suppl 1: p. 26-30.
13. Smith KC, O.I., Starke JR, Bacille Calmette-Guérin vaccines, in *Handbook of child & adolescent tuberculosis*, S.J.D. PR, Editor. 2016, Oxford University press.

17. Smittskyddslagen

Anmälan och epidemiologisk övervakning

Tbc klassas som en allmänfarlig sjukdom enligt smittskyddslagen (2004:168). Varje misstänkt eller konstaterat fall ska därför utan dröjsmål anmälas till smittskyddsläkaren i respektive sjukvårdsregion samt till Folkhälsomyndigheten. Även icke laboratorieverifierade fall ska anmälas om och när tbc-behandling sätts in. Enklast är att göra det elektroniskt via SmiNet då anmälan på så vis når båda intressenterna direkt. Latent tbc-infektion är däremot inte anmälningspliktigt och inte heller sjukdom orsakad av M. bovis-BCG, då det alltid är en läkemedelsbiverkan.

Smittskyddsanmälan av tbc ska göras av både behandlande (eller obducerande) läkare (klinisk anmälan) och laboratorieansvarige läkare (laboratorieanmälan). Anmälningsblanketten finns tillgänglig på <https://sminet3-prod.sminet.se/> och smittskyddsenheternas webbplatser. Anmälan kan även sändas per post. Inkomna anmälningar ligger till grund för den epidemiologiska övervakningen av tbc på regions- och riksnivå. För tbc finns i SmiNet också uppföljningsanmälan där man anmäler när behandlingen avslutats och av vilket skäl, till exempel botad, avliden eller försvunnen.

Om en arbetstagare smittas av tbc i sin yrkesutövning ska arbetsgivaren även anmäla det till Arbetsmiljöverket i enlighet med arbetsmiljölagen (1977:1160).

Behandlande läkares uppgifter

- ge en korrekt medicinsk behandling och följa upp patienten under och efter behandlingen
- ge patienten anvisningar för att hindra smittspridning
- starta och fullfölja smittspårning (1)
- anmäla misstänkta eller bekräftade tuberkulosfall utan dröjsmål till smittskyddsläkare och Folkhälsomyndigheten
- informera och samarbeta med smittskyddsläkare när det gäller patienter som inte följer förhållningsregler och kontaktfall som inte kommer till undersökning
- underrätta den tidigare behandlande läkaren och smittskyddsläkaren när man övertar behandlingsansvaret för en patient med tbc och sända ett behandlingsmeddelande till ny behandlande läkare och smittskyddsläkare när patienten flyttar till annan ort
- i de fall patienten avbryter behandlingen, avlider eller försvinner, informera smittskyddsläkaren (enklast via anmälan om avslutad behandling i SmiNet)
- i de fall diagnosen avskrivs eller ändras, informera smittskyddsläkaren (enklast via anmälan om avslutad behandling i SmiNet)
- medverka i kvalitetssäkring av tbc-behandling genom att skicka anmälan vid avslutad behandling (via SmiNet)

Referenser

1. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning, behandling av latent infektion och vaccination: [Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – Folkhälsomyndigheten](#)

18. Tuberkulosläkemedel

Nedan följer en kort genomgång av förstahandsläkemedlen mot tbc samt fluorokinolonerna då de ibland används vid behandling av fullt känsliga tbc-stammar. Listan över interaktioner är INTE fullständig, kontrollera alltid interaktioner noga vid in- och utsättning av tbc-läkemedel. Det finns flera databaser med information om interaktioner, till exempel Janusinfo, UpToDate Drug interactions, Micromedex och HIV Drug Interactions. [Läkemedelsmonitorering](#) (TDM) och [biverkningar](#) tas upp i [kapitel 8](#) respektive [13](#). Detaljer gällande tbc-behandling vid samtidig [njurfunktionsnedsättning](#) och [leversjukdom](#) återfinns i [kapitel 8](#).

Rifamyciner (Rifampicin (RIF, R), Rifabutin (RFB) och Rifapentin (RPT))

Rifampicin är det mest potenta och viktigaste läkemedlet mot tbc. Det introducerades 1968 och tillhör gruppen rifamyciner tillsammans med rifabutin och rifapentin. Alla tre preparat är verksamma i bakteriens alla faser, både mot intracellulär och extracellulär *M. tuberculosis* och de är även verksamma mot bakterier som replikerar långsamt. De har samma verkningsmekanism; blockering av bakteriens RNA-syntes genom hämning av DNA-beroende RNA-polymeras. De har god baktericid effekt och även steriliserande egenskaper.

Rifampicin och rifabutin är de preparat, i dagsläget, som används vid behandling av aktiv tuberkulos i Sverige, men rifapentin kan komma att användas mer i framtiden. Rifabutin är en mindre potent inducerare av leverenzymen än rifampicin och rifapentin, vilket gör att den ibland kan användas vid interaktioner med andra läkemedel. För samtliga preparat rekommenderas kontroll av läkemedelskoncentrationen (kapitel 8).

Beredning: Rifampicin finns som kapslar 150 mg och 300 mg (Rimactan®) och tablett 450 mg (Rimactan®). Från och med hösten 2025 finns oral suspension 20 mg/ml (Rifadin®) samt pulver och vätska till infusionsvätska 600 mg/ampull (Rifadin®) endast tillgängligt via licens. Den intravenösa beredningen blandas med 500 ml infusionslösning, i första hand glukos 50 mg/ml och ges som infusion under tre timmar. I undantagsfall vid behov av kortare infusionstid kan Rifadin blandas med 100 ml infusionslösning och ges som infusion under 30 minuter. Kapsel kan öppnas och innehållet slamas upp i vatten alternativt kan innehållet blandas med tex äppelmos för omedelbar administration.

Rifabutin finns endast som kapsel 150 mg (Ansatin®) som inte får krossas.

Rifapentin finns som licenspreparat och endast som tablett 150 mg (Priftin®). Tabletten kan krossas.

Dosering vuxna: Rifampicin doseras 10-15 mg/kg en gång/dag. Vårdprogramgruppen rekommenderar att eftersträva dosering i det övre dosintervallet och med doser upp till 1200 mg ([se Tabell 2 i kapitel 8](#)), högre vikthanpassad dos vid tbc i CNS. Bör intas på tom mage minst en timme före eller två timmar efter måltid (vanligen vid frukost) för att få optimal absorption. Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 8](#).

Rifabutin 5 mg/kg en gång/dag, max 300 mg, men vid vissa situationer (till exempel vid låga plasmakoncentrationer) så kan 450 mg användas. Rifabutin i dosen 300 mg har ekvivalent effekt med rifampicin 600 mg. Kan tas med eller utan mat. Dosjustering kan behövas på grund av interaktioner med andra läkemedel, till exempel vissa hivläkemedel.

Vid behandling av LTBI doseras rifapentin utifrån vikt antingen en gång/dag (300–600 mg) eller en gång/vecka (300–900 mg). Vid tbc-sjukdom rekommenderas 1200 mg en gång/dag då det är den dosen som ingår i den fyra månadser långt kinolon-baserade regimen som godkänts av WHO. Bäst absorption har rifapentin om det intas inom 1 timme efter måltid.

Dosering barn: Rifampicin 15 (10–20) mg/kg en gång/dag, max 600 mg. Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 10 om tbc hos barn](#).

Dosen av rifabutin för barn är inte säkerställd, men 5–10 mg/kg och dag har använts, max 300 mg/dag. Försiktighet rekommenderas vid användning hos mycket små barn där synförändringar kan vara svåra att upptäcka.

Dosen av rifapentin för barn 12 år och äldre vid behandling av LTBI varierar med vikt och doseras mellan 300–900 mg en gång/vecka. Vid tbc-sjukdom ges till barn 12 år och äldre samma dosering som till vuxna medan behandling med rifapentin till barn yngre än 12 år inte rekommenderas.

Dosering vid lever- och/eller njursvikt samt hemodialys: Ingen dosjustering av rifampicin, rifabutin eller rifapentin är nödvändig vid njursvikt och det saknas rekommendationer för hemodialys. Vid leversvikt kan metabolismen av rifamycinerna vara markant förändrad och man ska vara försiktig med att ge preparaten till patienter med underliggande leversjukdom, dock finns det inga formella riktlinjer för vilka doser man bör ge till den här patientgruppen.

Farmakokinetik: Rifampicin absorberas mycket väl vid intag på fastande mage. Biologisk tillgänglighet cirka 90 %. Proteinbindning i plasma 75–80 %. Plasmakoncentrationen når sitt maximum inom 2–3 timmar. Rifampicin har bra penetration till vävnader och vätskor, men penetration till likvor är varierande (beroende av dos och grad av inflammation i hjärnhinnorna) och uppgår till cirka 5–20 % av serumkoncentrationer. Halveringstid 3–5 timmar. Metaboliserar övervägande via levern.

Den biologiska biotillgängligheten för rifabutin är ungefär 20 % och proteinbindning i plasma 85–90 %. Plasmakoncentrationen når sitt maximum inom 2–4 timmar. Rifabutin har större vävnadsdistribution än rifampicin, men penetration till likvor är varierande (beroende av dos och grad av inflammation i hjärnhinnorna) och uppgår till cirka 50 % av koncentrationerna i serum. Halveringstid drygt 35 timmar. Metaboliserar via CYP3A4-systemet och drygt 50 % utsöndras i urinen.

Rifapentin absorberas snabbt och i hög utsträckning (cirka 70 %) från magtarmkanalen. Absorptionen ökar med nästan 50 % vid samtidigt intag av föda. Det är höggradet bundet till plasmaproteiner (98–99 %). Rifapentin har stor vävnadsdistribution, men penetrerar dåligt till bland annat CNS. Plasmakoncentrationen når sitt maximum efter 5–6 timmar. Halveringstiden är lång, cirka 14–25 timmar. Rifapentin metaboliserar främst i levern.

Kontraindikationer och försiktigheter: Om en individ reagerat med svår överkänslighetsreaktion på rifampicin med till exempel trombocytopeni, purpura, hemolytisk anemi, andnöd, chock eller njursvikt, är det kontraindicerat att återinsätta preparatet. Alla tre preparat bör användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Graviditet och amning: Rifampicin är säkert att använda under graviditet och amning. För rifabutin och rifapentin finns inte tillräckligt med data vid användning under graviditet och amning. Användning av dessa preparat vid dessa tillstånd avråds från enligt flera internationella rekommendationer.

Viktiga interaktioner: Rifampicin är en mycket potent inducerare av flera enzymer som metaboliserar läkemedel, framför allt av cytokrom P450-systemet CYP 3A, CYP 2C och även glukoronidering vilket kan leda till omätbara nivåer och terapeutisk svikt av andra läkemedel. Rifampicin inducerar även transportproteinet P-glykoprotein. Några av de viktigaste interaktionerna med rifampicin omfattar hivläkemedel, glukokortikoider, opioider, warfarin, hormonella preventivmedel, fenytoin, levotyroxin, tacrolimus, cyklosporin, statiner, vissa malarialäkemedel och blodtrycksmediciner. Rifampicin kan också minska koncentrationen av peroralt administrerad linezolid, medan intravenös beredningsform av linezolid inte verkar påverkas i samma omfattning. Utöver dessa interaktioner finns många fler så kontrollera alltid interaktioner vid samtidig behandling med rifampicin och andra läkemedel!

Läkemedel som interagerar med rifampicin, kan antas interagera med rifapentin på liknande sätt, flera finns omnämnda i stycket ovan.

Rifabutin är en mindre potent enzyminducerare än rifampicin, men har ändå många läkemedelsinteraktioner. Kontrollera alltid interaktionerna vid in- och utsättning av rifamyciner.

Utöver detta så kan alla tre preparat inducera sin egen metabolism, så kallad autoinduktion. För rifampicin diskuteras detta i avsnittet om tbc-behandling ([kapitel 8](#)).

Isoniazid (INH, H)

Isoniazid introducerades 1952 och utgör fortfarande en av grundpelarna i modern tbc-behandling. Isoniazid har uttalad tidig baktericid effekt, framför allt på snabbt delande bakterier. Den tillhör gruppen isonikotinsyra hydrazid och är en prodrug som utövar sin effekt genom att den aktiverade läkemedelsformen hämmar bildningen av mykolsyra och därmed cellväggs uppbyggnad.

Beredning: Tablett 300 mg med brytskåra (Tibinide®) kan delas ner till 75 mg, ex tempore oral lösning 10 mg/ml eller 20 mg/ml (Isoniazid®), injektionsvätska 50 mg/ml (Isoniazid®) kan tillverkas av Apotekets Produktionsenhet. Oral lösning kan vara svår att få tag på. Tabletterna kan i dessa situationer krossas och lösas upp i vatten. Den intravenösa beredningen späds i 100 ml glukos 50 mg/ml eller NaCl 9 mg/ml och ges som infusion under minst en timme. Kontroll av [läkemedelskoncentration](#) av isoniazid rekommenderas, var god se kapitel 8.

Dosering vuxna: 5 mg/kg en gång/dag, oftast 300 mg, max 600 mg. Bör intas på tom mage minst en timme före eller två timmar efter måltid (vanligen frukost) för att få optimal absorption. Risken för perifer neuropati minskas genom att ge vitamin B6 (Pyridoxin 40 mg, 1 x 1). Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 8](#).

Dosering barn: 10 (7–15) mg/kg en gång/dag, max 300 mg. Nyfödda max 10 mg/kg. Hög dos 15–20 mg/kg (max 600 mg). Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 10](#).

Dosering vid lever- och/eller njursvikt samt hemodialys: Generellt behövs ingen dosreduktion av isoniazid vid njursvikt, men överväg att ge 2/3 av dosen för långsamma acetylerare med allvarlig njurfunktionsnedsättning (eGFR < 25 ml/min). Styr fortsatt dosering med ledning av läkemedelskoncentrationer.

Isoniazid avlägsnas vid hemodialys och peritoneal dialys. Därför bör isoniazid administreras omedelbart efter dialys. Används med försiktighet vid underliggande leversjukdom.

Farmakokinetik: Biologisk tillgänglighet cirka 90 %. Maximala plasmakoncentrationer nås 1–2 timmar efter intag på fastande mage. Proteinbindningen är mycket låg, cirka 0–10 %. Isoniazid har stor distributionsvolym med bra penetration till kaverner och pleura. Isoniazid är det tbc-läkemedel som har bäst farmakokinetik i likvor, där koncentrationerna når 80–90% av de i plasma. Isoniazid metaboliseras framförallt i levern via acetylering. Det finns genetiska skillnader för acetylering vilket gör att halveringstiden varierar mellan 1–4 timmar (så kallad långsam eller snabb acetylerare). Andelen varierar kraftigt mellan etniska grupper, i Japan och hos inuiter är 10 % långsamma acetylerare, i Kina cirka 20 % och hos kaukasier cirka 60 %. Acetylering sker av enzymet NAT2 som har en vanlig genetisk polymorfism avseende snabb eller långsam kapacitet. Genetisk typning av en enskild patient för NAT2 kan utföras (Akademiska laboratoriet, Uppsala), men acetyleringsgrad kan även beräknas indirekt genom att jämföra isoniazid mot dess metabolit i ett koncentrationsprov taget 4 timmar efter dosintag (Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm eller Klinisk Farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping). Utsöndring sker mestadels via njurarna.

Kontraindikationer och försiktigheter: Ska användas med försiktighet hos patienter med leversvikt, epilepsi och hos individer med tidigare depressioner.

Graviditet och amning: Säkert under graviditet och amning.

Viktiga interaktioner: Isoniazid kan hämma CYP enzymsystemet. Några viktiga interaktioner är karbamazepin, fenytoin, warfarin, disulfiram och bensodiazepiner.

Pyrazinamid (PZA, Z)

Pyrazinamid är en prodrug som omvandlas till aktivt läkemedel av pyrazinamidas i cytoplasman hos *M. tuberculosis*. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men troligen dödas bakterien genom att dess fettsyrsyntes hämmas. Eventuellt kan pyrazinamid även påverka membrantransport och bakteriens energiproduktion. Effekten är bättre vid surt pH-värde (som intracellulärt i makrofager eller extracellulärt vid samtidig pågående inflammation) och pyrazinamid tillför nytta framför allt de första två behandlingsmånaderna där det har en central steriliserande roll, vilket minskar risk för relaps. Begränsat spektrum, kliniskt signifikant aktivitet endast mot *M. tuberculosis* och *M. africanum*.

Beredning: Tablett 500 mg (licenspreparat, Pyrazinamid) och kapslar (licenspreparat, ex tempore valfri dos där innehållet i kapseln löses upp i lite vätska, ljuskänsligt och ska ges direkt, Pyrazinamid). Tabletten kan krossas, och kan ges i sond. Kontroll av läkemedelskoncentration av pyrazinamid rekommenderas, var god se [avsnitt i kapitel 8](#) om tbc behandling.

Dosering vuxna: 20–30 mg/kg en gång/dag, max 2000 mg. Detaljer gällande dosering återfinns i kapitel 8.

Dosering barn: 35 (30–40) mg/kg en gång/dag. Vid uppstart av behandling om inte licenspreparat med exakt dos finns tillgängligt, kan en 500 mg tablett krossas och blandas med till exempel 5 ml vatten till 100 mg/ml. Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 10](#).

Dosering vid lever- och/eller njursvikt samt hemodialys: Hos patienter med eGFR 10–29 ml/min ges ordinarie dos varannan dag och vid eGFR < 10 ml/min tre gånger i veckan. Vid hemodialys ges dosen efter dialys då pyrazinamid och den aktiva metaboliten filtreras bort av dialys, var god se [kapitel 8 om beh vid njursvikt](#). Används med stor försiktighet vid leversvikt. Dosjustering kan behövas men det saknas publicerade riktlinjer kring detta.

Farmakokinetik: Pyrazinamid absorberas snabbt efter oral administration och kan vid behov intas tillsammans med föda. God biotillgänglighet (> 90 %). Mycket låg grad av proteinbindning (< 10 %). Stor distributionsvolym. Bra penetration till CNS, 90–100 % av plasmakoncentrationer. Genomgår omfattande levermetabolism. Lång halveringstid på 9–10 timmar hos individer med normal lever- och njurfunktion. Cirka 70 % utsöndras i urin i form av metaboliter.

Kontraindikationer och försiktigheter: Försiktighet hos patienter med kronisk leversjukdom. Kontraindicerat vid svår gikt och överkänslighet.

Graviditet och amning: Pyrazinamid är säkert under graviditet och amning

Viktiga interaktioner: Probenecid

Etambutol (EMB, E)

Etambutol har bakteriostatisk effekt och är viktig främst för att den skyddar andra läkemedel mot resistensutveckling. Den hämmar enzym som behövs för cellvägssynt hos aktivt replikerande bakterier.

Beredning: Tablett 400 mg (Myambutol®), koncentrat till infusionslösning 1,0 g (EMB-Fatol, licenspreparat) och kapslar (Myambutol®), extempore valfri dos) där innehållet kan suspenderas i lite vätska och ges till barn. Tabletten går att krossa och kan även ges i sond. Den intravenösa beredningen blandas med 500 ml glukos 50 mg/ml eller NaCl 9 mg/ml och ges som infusion under 1–2 timmar. Det kan också blandas med Isoniazid under förutsättning att det blandas i glukos 50 mg/ml eller NaCl 9 mg/ml.

Dosering vuxna: 15–20 mg/kg en gång/dag. Synundersökning med visus- och färgsinneskontroll vid behandlingsstart och därefter varje månad. Sätt ut omedelbart vid misstanke om opticusneurit. Risken för detta är högre hos patienter med njursvikt. Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 8](#).

Dosering barn: 20 (15–25) mg/kg en gång/dag. Vid uppstart av behandling om inte licenspreparat med exakt dos finns tillgängligt kan en 400 mg tablett krossas och blandas med till exempel 4 ml vatten till 100 mg/ml. Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 10](#).

Dosering vid lever och/eller njursvikt: Etambutol ska användas med stor försiktighet vid svår njursvikt på grund av stor risk för biverkningar. Vid eGFR < 30 mL/min kan den ordinarie dosen på 15–20 mg/kg/dag isället ges 3 gånger/vecka. Var i dessa fall frikostig med monitorering av läkemedelskoncentrationer. För detaljer var god se [kapitel 8 om beh vid njursvikt](#). Ingen dosjustering vid leversvikt.

Farmakokinetik: Maximal oral absorption 2–4 timmar efter intag. Biotillgänglighet 80 %, väsentligen oberoende av födointag. Proteinbindning cirka 15–20%. Etambutol uppnår terapeutiska koncentrationer i likvor vid meningit, men inte vid intakt blod-hjärn-barriär. Utsöndras via njurarna.

Kontraindikationer och försiktigheter: Ska inte användas vid opticusneurit, överkänslighet mot etambutol eller till personer med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist. Försiktighet vid synnedsättning och vid njursvikt.

Graviditet och amning: Etambutol är säkert att använda under graviditet och amning.

Viktiga interaktioner: Hämmar utsöndring av urinsyra.

Fluorokinoloner (Levofloxacin (LFX) och Moxifloxacin (MFX))

Levofloxacin och moxifloxacin är de preparat inom denna grupp som har störst aktivitet mot mykobakterier. Fluorokinoloner har baktericid effekt via hämning av DNA-gyras och topoisomeras IV. Det förekommer korsresistens inom gruppen.

Beredning: Levofloxacin finns som tabletter 250 mg och 500 mg (Levofloxacin® och Tavanic®) och som infusionsvätska 5 mg/ml (Tavanic®). Moxifloxacin finns som tablett 400 mg (Moxifloxacin® och Avelox®) och som infusionsvätska 400 mg/250 ml (Moxifloxacin®). Båda preparaten kan krossas och ges i sond, smakar dock mycket illa. Levofloxacin finns även som oral lösning 25 mg/ml (licenspreparat, Hi-Tech Pharmacal Co Inc, USA).

Dosering vuxna: Levofloxacin 750–1000 mg fördelat 1–2 gånger/dag beroende på vikt: < 45 kg 750 mg och > 45 kg 1000 mg. Moxifloxacin 400 mg en gång/dag. Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 8](#).

Dosering barn: Levofloxacin barn 5 år och yngre: 15–20 mg/kg uppdelat på två doser dagligen, barn > 5 år 10–15 mg/kg en gång/dag. Moxifloxacin 7.5–10 mg/kg en gång/dag. Detaljer gällande dosering återfinns i [kapitel 10](#).

Dosering vid lever- och/eller njursvikt samt hemodialys: Vid kreatinin clearance < 30 ml/min ges levofloxacin 750–1000 mg tre gånger i veckan. Levofloxacin elimineras inte via hemodialys varför ingen extra dos behöver ges efter dialys, var god se [kapitel 8 om beh vid njursvikt](#). Levofloxacin behöver inte dosjusteras vid leversjukdom.

Moxifloxacin behöver inte dosjusteras vid njursvikt, hemodialys eller mild till måttlig leversjukdom. Det finns enstaka rapporter om fulminant hepatit, moxifloxacin ska därför användas med försiktighet vid svårare leversjukdom.

Farmakokinetik: Båda preparaten absorberas snabbt och nästan fullständig efter oral administrering (levofloxacin 99–100 % och moxifloxacin 91 %), oberoende av födointag. Cirka 30–40 % av levofloxacin är bundet till serum protein och moxifloxacin cirka 40 %. Maximal plasmakoncentration nås inom 1–2 timmar för levofloxacin och 0.5–4 timmar för moxifloxacin. Levofloxacin uppnår cirka 65 % plasmakoncentrationen i likvor och moxifloxacin 70–80 %. Levofloxacin metaboliseras endast i mycket liten utsträckning och utsöndras framförallt via njurarna. Moxifloxacin omvandlas (fas II-biotransformation) och utsöndras via urin och feces dels oförändrat, men även som metaboliter.

Kontraindikationer och försiktigheter: Kontraindicerat till patienter med epilepsi och överkänslighet mot preparaten. Används med stor försiktighet vid långt QT-syndrom, framför allt om andra läkemedel som förlänger QT-intervallet används samtidigt. Det finns risk för försämring av symptom hos individer med myastenia gravis. Det föreligger ökad risk för senskador hos individer med anamnes på senskador i samband med fluorokinoloner, personer äldre än 60 år och samtidigt användning av kortikosteroider. Det finns också rapporter om en ökad risk för aortaaneurysm och dissektion framförallt hos äldre personer. Används efter noggrann avvägning hos patienter med befintligt aortaaneurysm, positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärklaffssjukdom.

Graviditet och amning: Fluorokinoloner bör generellt undvikas under graviditet. De kan dock behöva användas vid behandling av MDR-tbc och det finns numera ett flertal retrospektiva studier som visar att det har gått bra både för mor och barn. Amning bör undvikas i samband med behandling med fluorokinoloner.

Viktiga interaktioner: Exponeringen för moxifloxacin minskar med cirka 30 % vid samtidig användning av rifampicin, rekommendationen i dessa situationer är därför att använda moxifloxacin 600 mg x 1 eller att använda levofloxacin. Koncentrationerna av levofloxacin påverkas inte av samtidig rifampicin-behandling. Ska inte intas samtidigt som antacida, fosfatbindare eller läkemedel/supplement som innehåller kalcium, järn, magnesium eller aluminium då detta leder till minskad absorption av fluorokinoloner. Det ska vara minst två timmars intervall mellan dessa läkemedel. Ökar effekten av warfarin. Kinoloner kan också sänka kramptröskeln med ökad risk för kramper som följd. Samtidig behandling med amiodaron och andra antiarytmika ökar risken för ventrikulära arytmier.

Referenser

1. Apotekets förteckning över tabletter/kapslar som måste eller bör sväljas hela.
2. Uptodate.com
3. FASS.se
4. <http://www.tbdrugmonographs.co.uk/>
5. WHO companion handbook 2014
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019
7. Crabol Y, Catherinot E, Veziris N, Jullien V, Lortholary O. Rifabutin: where do we stand in 2016?. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1759–71.
8. Court R, Chirehwa MT, Wiesner L, de Vries N, Harding J, Gumbo T, et al. Effect of tablet crushing on drug exposure in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 October 01; 23(10): 1068–74.
9. Munsiff SS, Kambili C, Desai Ajuha S. Rifapentine for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 Dec 1;43(11):1468–75
10. Hibma JE, Radkte KK, Dorman SE, Jindani A, Dooley KE, Weiner M et al. Rifapentine Population Pharmacokinetics and Dosing recommendations for Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 15; 202(6): 866–877.
11. Organization WH. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. June 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028678>.
12. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(18):1705–18.
13. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, et al. Drug-Resistant Tuberculosis and Pregnancy: Treatment Outcomes of 38 Cases in Lima, Peru. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(10):1413–9.
14. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. 2013; 12:999–1010.
15. Hashimoto S, Honda K, Fujita K, Miyachi Y, Isoda K, Misaka K, et al. Effect of coadministration of rifampicin on the pharmacokinetics of linezolid: clinical and animal studies. *J Pharm Health Care Sci*. 2018;4:27.
16. Allard GA. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1976 May;19:610–25.
17. Court R, Chirehwa MT, Wiesner L, de Vries N, Harding J, Gumbo T, Maartens G, McIlleron H. Effect of tablet crushing on drug exposure in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Oct 01; 23(10): 1068–1074.
18. Cresswell FV, Te Brake L, Atherton R, Ruslami R, Dooley KE, Aarnoutse R, et al. Intensified antibiotic treatment of tuberculous meningitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Nov 24.
19. Queensland Government guideline- treatment of tuberculosis in renal disease: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0024/444507/tb-guideline-renal.pdf
20. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 6;ciaa189.
21. Lessnau, KD and Qarah S. multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*. 2003 Mar;123(3): 953–6.
22. Grayson ML, Crowe S, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, et al. Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, 6th ed. London UK: Hodder Arnold an Hachette UK Company; 2010.
23. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(9):796–806.
24. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74(8):839–54.
25. [W. A. Alghamdi, M. H. Al-Shaer and C. A. Peloquin. Protein Binding of First-Line Antituberculosis Drugs, AAC, 2018 Vol. 62 Issue 7.](#)